

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2004年4月22日 (22.04.2004)

PCT

(10)国際公開番号
WO 2004/033432 A1(51)国際特許分類⁷: C07D 231/12, 401/04, 401/14, 409/14, 417/04, 403/04, A61K 31/415, 31/428, 31/4439, 31/444, 31/454, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/4545, A61P 31/10

市美郷台 2-27-2-103 Chiba (JP). 大河内 寿子 (OKOUCHI,Hisako) [JP/JP]; 〒286-0035 千葉県成田市園護台 1090-22-102 Chiba (JP).

(21)国際出願番号:

PCT/JP2003/012856

(74)代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号共同ビル Tokyo (JP).

(22)国際出願日:

2003年10月8日 (08.10.2003)

(25)国際出願の言語:

日本語

(26)国際公開の言語:

日本語

(30)優先権データ:

特願2002-296127 2002年10月9日 (09.10.2002) JP

(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): エスエス製薬株式会社 (SSP CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8481 東京都中央区日本橋浜町2丁目12番4号 Tokyo (JP).

(84)指定国(広域): ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72)発明者; および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 昆野富士子 (KONNO,Fujiko) [JP/JP]; 〒286-0202 千葉県富里市日吉倉395-202 Chiba (JP). 仲澤今日子 (NAKAZAWA,Kyoko) [JP/JP]; 〒279-0013 千葉県浦安市日の出5-20-401 Chiba (JP). 廣田浩之 (HIROTA,Hiroyuki) [JP/JP]; 〒286-0036 千葉県成田市加良部5-8-6-406 Chiba (JP). 石田和也 (ISHIDA,Kazuya) [JP/JP]; 〒286-0048 千葉県成田市公津の杜1-7-11 Chiba (JP). 金子泰史 (KANEKO,Yasushi) [JP/JP]; 〒286-0013 千葉県成田

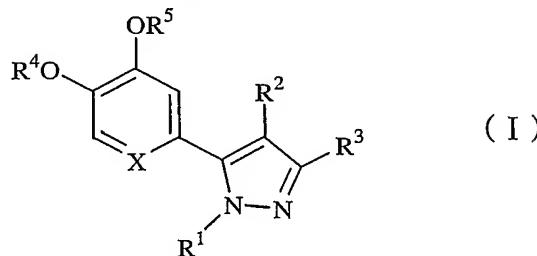
添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54)Title: NOVEL PYRAZOLE COMPOUNDS HAVING ANTIFUNGAL ACTIVITY

(54)発明の名称: 抗真菌活性を有する新規ピラゾール化合物

WO 2004/033432 A1



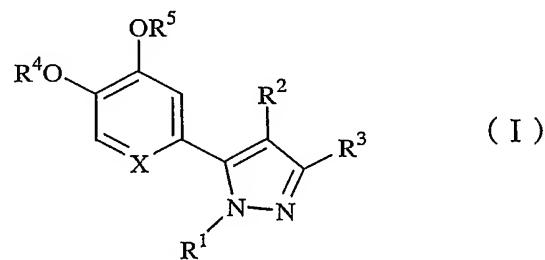
(57)Abstract: A pyrazole compound represented by the following general formula (I) or its salt and a drug containing the same as the active ingredient: (I) wherein R¹, R², R³, R⁴ and R⁵ represent each a substituent; and X represents a methine group or a nitrogen atom. The above compound is useful as a preventive or a remedy for mycosis, in particular, deep-seated mycosis caused by deep-seated fungi such as *candida* and *aspergillus* and superficial mycosis caused by fungi such as *trichophyton*.

[統葉有]



(57) 要約:

次の一般式 (I)



(式中、R¹、R²、R³、R⁴及びR⁵は置換基を示し、Xはメチン基又は窒素原子を示す。) で表わされるピラゾール化合物又はその塩及びそれ有効成分とする医薬。

真菌症、特にカンジダ、アスペルギルス等の真菌に起因する深在性真菌症及びトリコフィトン等の真菌に起因する表在性真菌症の予防又は治療剤として有用である。

明細書

抗真菌活性を有する新規ピラゾール化合物

技術分野

本発明は、抗真菌活性が高く、哺乳類の真菌による感染症の予防及び治療に有用なピラゾール化合物に関する。

背景技術

真菌症には、各種白癬、頑癬、乾癬、皮膚カンジダ症等に代表される表在性真菌症と、真菌性髄膜炎、真菌性呼吸器感染症、真菌血症、尿路真菌症等に代表される深在性真菌症とがある。このうちカンジダ症、アスペルギルス症等の深在性真菌症は、癌化学療法剤や免疫抑制剤の繁用、HIV感染等による生体内免疫の低下等により、特に近年増加の傾向にあり、これらの菌に有効な薬剤が望まれている。

従来、アスペルギルス菌及びカンジダ菌に有効な薬剤としては、アムホテリシンBやアゾール系化合物であるフルコナゾール、イトラコナゾール等が知られているが、抗真菌スペクトル、体内動態、耐性化等の点で充分満足できるものではない。

また、この領域において長年研究されてきたアゾール系薬剤は、重篤な患者への有効性、同一薬剤の長期使用による耐性化が問題となっていることから、従来の化合物とは構造が異なり、尚且つ深在性真菌症に対して優れた抗菌活性を持ち、安全性の優れた化合物の開発が望まれている。

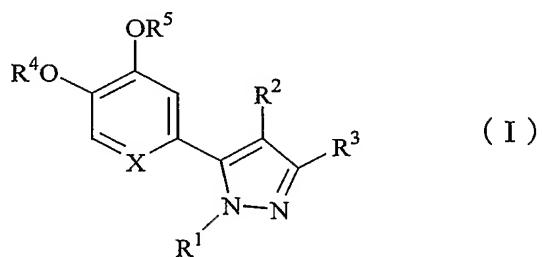
現在、より有効な新規な抗真菌剤の開発が進められており、ピラゾール骨格を有する抗真菌剤が提案されている（米国特許第4751229号明細書、国際公開第01/2385号及び国際公開第98/58905号）が、満足できる有効

な抗真菌活性は得られていない。

発明の開示

従って、本発明の目的は、安全性が高く深在性真菌症及び表在性真菌症に有効な抗真菌活性を有するピラゾール化合物を提供することにある。

本発明は、次の一般式 (I)



(式中、R¹はアルキル基、アルケニル基、置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるビフェニル基又は置換基を有することもあるヘテロ芳香環基を示し；R³は水素原子、アルキル基、アルケニル基、置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるビフェニル基又は置換基を有することもあるヘテロ芳香環基を示し；R²は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、-CH₂OH基又は-CH₂NR⁶R⁷基（R⁶及びR⁷は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示す。）を示し；R⁴及びR⁵は同一又は異なって水素原子、アシル基、低級アルキル基、シクロアルキル基又はフェニルアルキル基を示すか又はR⁴とR⁵が一緒になって二個の酸素原子と共に低級アルキレンジオキシ基を形成してもよく；Xはメチン基又は窒素原子を示す。）

で表わされるピラゾール化合物又はその塩を提供するものである。

また、本発明は、一般式 (I) で表わされるピラゾール化合物又はその塩を有

効成分とする医薬を提供するものである。

また、本発明は、一般式（I）で表わされるピラゾール化合物又はその塩及び薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

また、本発明は、一般式（I）で表わされるピラゾール化合物又はその塩の、医薬製造のための使用を提供するものである。

更に本発明は、一般式（I）で表わされるピラゾール化合物又はその塩の有効量を投与することを特徴とする真菌感染症の処置方法を提供するものである。

本発明の一般式（I）で表わされるピラゾール化合物は、真菌症、特にカンジダ、アスペルギルス等の真菌に起因する深在性真菌症及びトリコフィトン等の真菌に起因する表在性真菌症の予防又は治療剤として有用である。

発明を実施するための最良の形態

一般式（I）中、R¹及びR³で示されるアルキル基としては、炭素数1～16、更に炭素数1～10、特に炭素数1～6のアルキル基が好ましい。当該アルキル基としては、直鎖でも分岐鎖でもよく、例えばメチル基、エチル基、イソプロピル基、n-ブチル基、n-ヘキシル基、n-オクチル基等が挙げられる。アルケニル基としては、炭素数2～16、更に炭素数2～10、特に炭素数2～6のアルケニル基が好ましい。当該アルケニル基としては、直鎖又は分岐鎖でもよく、例えばビニル基、プロペニル基、ペンテニル基等が挙げられる。

R¹及びR³で示されるフェニル基、ビフェニル基及びヘテロ芳香環基上の置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、-NR⁸R⁹基（R⁸及びR⁹は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又は低級アルコキシアルキル基を示すか、R⁸とR⁹が窒素原子と一緒にになって、置換基を有していてもよいピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基又はチオモルホリニル基を形成してもよい。）、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アシル基、カルボ

キシリル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N-低級アルキルカルバモイル基、N, N-ジ低級アルキルカルバモイル基等が挙げられる。これらの置換基は、フェニル基、ビフェニル基又はヘテロ芳香環基上に1～3個有していてもよい。

ここで、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。低級アルキル基としては、炭素数1～6、特に炭素数1～4のアルキル基が好ましい。具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、tert-ブチル基等が挙げられる。ここで、R⁸及びR⁹で示される低級アルキル基としても同様のものが挙げられる。低級アルコキシ基としては、炭素数1～6、特に炭素数1～4のアルコキシ基が好ましく、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、ブトキシ基等が挙げられる。R⁸及びR⁹で示される低級アルコキシアルキル基としては、C₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル基、特にC₁₋₄アルコキシ-C₁₋₆アルキル基が好ましく、メトキシエチル基、メトキシプロピル基、エトキシエチル基、エトキシプロピル基等が挙げられる。R⁸とR⁹が窒素原子と一緒にになって形成する環は、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンであり、この環には、低級アルキル基、フェニル基、オキソ基(=O)等が置換していてよい。-NR⁸R⁹基の具体例としては、アミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メトキシプロピルアミノ基、ピロリジニル基、3-オキソピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、N-フェニルピペラジニル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基等が挙げられる。ハロゲン低級アルキル基としては、1～3個のハロゲン原子が置換した炭素数1～6、特に炭素数1～4のアルキル基が好ましく、具体例としてはクロロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロエチル基等が挙げられる。ハロゲン低級アルコキシ基としては、1～3個のハロゲン原子が置換した炭素数1～6、特に炭素数1～4のアルコキシ基が好ましく、具体例としては、トリフルオロメトキシ基が挙げられる。低級アルキルチオ基と

しては、炭素数1～6、特に炭素数1～4のアルキルチオ基が好ましく、具体例としてはメチルチオ基、エチルチオ基、イソプロピルチオ基等が挙げられる。アシル基としては、炭素数2～6のアルカノイル基が好ましく、例えばアセチル基、プロピオニル基等が挙げられる。低級アルコキシカルボニル基としては、総炭素数2～7のアルキルカルボニル基が好ましく、具体例としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が挙げられる。

R^1 及び R^3 で示されるヘテロ芳香環基としては、ヘテロ原子として酸素原子、窒素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個を有する5員環基、6員環基又は9～12員の縮合環基が挙げられる。5員環の例としては、チオフェン、フラン、ピロール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、トリアゾール等が挙げられる。6員環の例としては、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等が挙げられる。縮合環の例としては、ベンゾチアゾール、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール等が挙げられる。

R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 及び R^7 で示される低級アルキル基としては炭素数1～6、特に炭素数1～4のアルキル基が好ましく、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基等が挙げられる。 R^2 で示される低級アルコキシ基としては、炭素数1～6、特に炭素数1～4のアルコキシ基が好ましく、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、ブトキシ基等が挙げられる。 R^2 で示される低級アルコキシカルボニル基としては、総炭素数2～7のアルカノイル基が好ましく、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が挙げられる。 R^2 で示される- $CH_2NR^6R^7$ 基としては、アミノメチル基、ジメチルアミノメチル基、メチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基等が挙げられる。

R^4 及び R^5 で示されるアシル基としては、炭素数2～6のアルカノイル基が好ましく、例えばアセチル基、プロピオニル基等が挙げられる。 R^4 及び R^5 で示されるシクロアルキル基としては、炭素数3～6のシクロアルキル基が好ましく、

例えばシクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。R⁴及びR⁵で示されるフェニルアルキル基としては、フェニル-C_{1～6}アルキル基が好ましく、例えばベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基等が挙げられる。低級アルキレンジオキシ基としては、炭素数1～3のアルキレンジオキシ基が好ましく、例えばメチレンジオキシ基、エチレンジオキシ基が挙げられる。

また、ピラゾール化合物(I)の塩としてはその基礎となるピラゾール化合物(I)によって解離イオンが異なり、ピラゾール化合物(I)が塩基性の場合には、塩酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、p-トルエンスフォン酸塩、メタンスルfonyl酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩等が挙げられ、ピラゾール化合物(I)が酸性の場合には、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。

ピラゾール化合物(I)又はその塩は、水和物及び各種溶媒和物の形態で存在することもあり、これらの水和物、溶媒和物も本発明に含まれる。また、ピラゾール化合物(I)又はその塩には、異性体が存在する場合があり、本発明には、異性体の混合物、光学活性体等が含まれる。

本発明の一般式(I)で表わされるピラゾール化合物としては、次の表1～8に示す化合物が好ましい。

表 1

| 化合物番号 | X | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ |
|-------|----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1 | N | Me | H | Ph | Me | Me |
| 2 | N | Me | H | Ph | Bn | Bn |
| 3 | N | Me | H | Ph | H | H |
| 4 | N | Ph | H | Ph | Bn | Bn |
| 5 | N | Ph | H | Ph | H | H |
| 6 | N | Ph | H | Ph | H | Me |
| 7 | N | Ph | H | Ph | Me | H |
| 8 | N | | H | Ph | Bn | Bn |
| 9 | N | | H | Ph | H | H |
| 10 | N | | H | Ph | Bn | Bn |
| 11 | N | | H | Ph | H | H |
| 12 | N | Ph | COOEt | Ph | Bn | Bn |
| 13 | N | Ph | COOEt | Ph | H | H |
| 14 | N | Ph | COOH | Ph | Bn | Bn |
| 15 | N | Ph | COOH | Ph | H | H |
| 16 | N | Ph | H | | H | Me |
| 17 | N | Ph | H | | Me | Me |
| 18 | CH | Ph | H | Ph | Bn | Bn |
| 19 | CH | Ph | H | Ph | H | H |
| 20 | CH | Ph | H | | H | H |

表 2

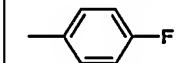
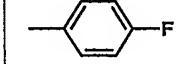
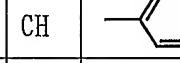
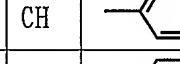
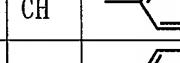
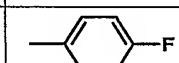
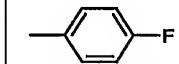
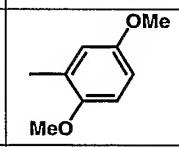
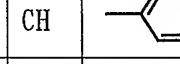
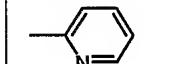
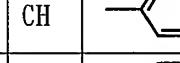
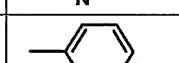
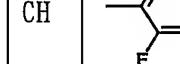
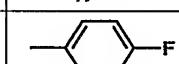
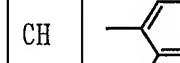
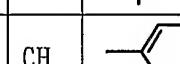
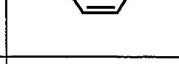
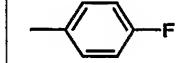
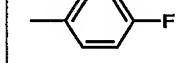
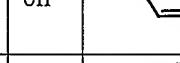
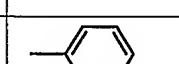
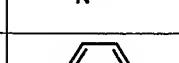
| 化合物番号 | X | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ |
|-------|----|---|----------------|--|----------------|----------------|
| 21 | CH | Ph | H |  | Bn | Bn |
| 22 | CH | Ph | H |  | H | H |
| 23 | CH |  | H | Ph | Bn | Bn |
| 24 | CH |  | H | Ph | H | H |
| 25 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 26 | CH |  | H |  | H | H |
| 27 | CH |  | H |  | H | H |
| 28 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 29 | CH |  | H |  | H | H |
| 30 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 31 | CH |  | H |  | H | H |
| 32 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 33 | CH |  | H |  | H | H |
| 34 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 35 | CH |  | H |  | H | H |
| 36 | CH |  | H |  | Bn | Bn |

表3

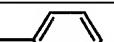
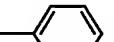
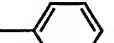
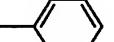
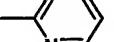
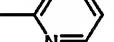
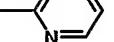
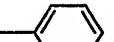
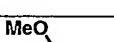
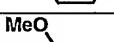
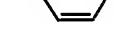
| 化合物番号 | X | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ |
|-------|----|---|----------------|--|--------------------|----------------|
| 37 | CH |  | H |  | H | H |
| 38 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 39 | CH |  | H |  | H | H |
| 40 | CH |  | H | Me | Bn | Bn |
| 41 | CH |  | H | Me | H | H |
| 42 | CH |  | H | n-C ₈ H ₁₇ | Bn | Bn |
| 43 | CH |  | H | n-C ₈ H ₁₇ | H | H |
| 44 *1 | CH |  | H | n-C ₈ H ₁₇ | -CH ₂ - | |
| 45 | CH |  | H | Ph | Bn | Bn |
| 46 | CH |  | H | Ph | H | H |
| 47 | CH |  | H | Ph | Me | Me |
| 48 *1 | CH |  | H | Ph | -CH ₂ - | |
| 49 | CH |  | H | Ph | Ac | Ac |
| 50 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 51 | CH |  | H |  | H | H |
| 52 | CH |  | H |  | Bn | Bn |

表 4

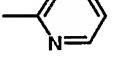
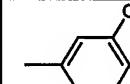
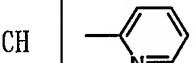
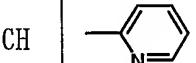
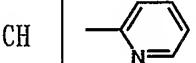
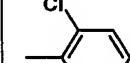
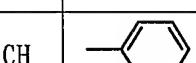
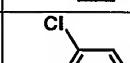
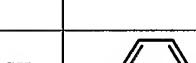
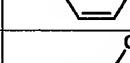
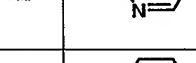
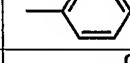
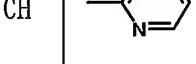
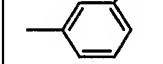
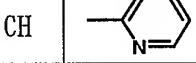
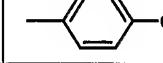
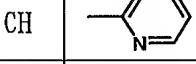
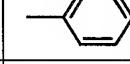
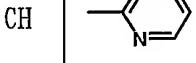
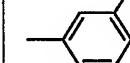
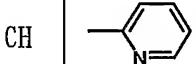
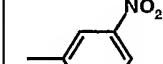
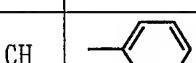
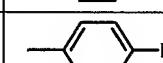
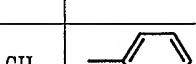
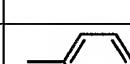
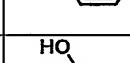
| 化合物番号 | X | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ |
|-------|----|---|----------------|--|----------------|----------------|
| 53 | CH |  | H |  | H | H |
| 54 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 55 | CH |  | H |  | H | H |
| 56 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 57 | CH |  | H |  | H | H |
| 58 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 59 | CH |  | H |  | H | H |
| 60 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 61 | CH |  | H |  | H | H |
| 62 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 63 | CH |  | H |  | H | H |
| 64 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 65 | CH |  | H |  | H | H |
| 66 | CH |  | H |  | H | H |
| 67 | CH |  | H |  | H | H |

表 5

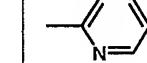
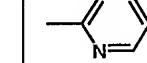
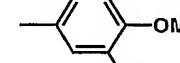
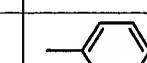
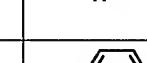
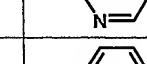
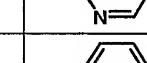
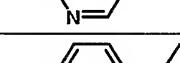
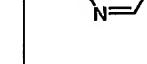
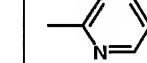
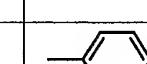
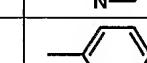
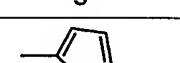
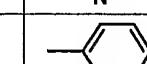
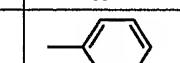
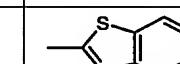
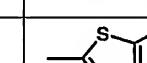
| 化合物番号 | X | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ |
|-------|----|---|----------------|--|----------------|----------------|
| 68 | CH |  | H |  | H | H |
| 69 | CH |  | H |  | Me | Me |
| 70 | CH |  | H |  | H | H |
| 71 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 72 | CH |  | H |  | H | H |
| 73 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 74 | CH |  | H |  | H | H |
| 75 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 76 | CH |  | H |  | H | H |
| 77 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 78 | CH |  | H |  | H | H |
| 79 | CH |  | H | Ph | Bn | Bn |
| 80 | CH |  | H | Ph | H | H |
| 81 | CH | Bn | H | Ph | Bn | Bn |
| 82 | CH | Bn | H | Ph | H | H |
| 83 | CH |  | H | Ph | Bn | Bn |

表 6

| 化合物番号 | X | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ |
|-------|----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 84 | CH | | H | Ph | H | H |
| 85 | CH | | H | Ph | Bn | Bn |
| 86 | CH | | H | Ph | H | H |
| 87 | CH | | H | Ph | Bn | Bn |
| 88 | CH | | H | Ph | H | H |
| 89 | CH | | H | Ph | Bn | Bn |
| 90 | CH | | H | Ph | H | H |
| 91 | CH | | H | | Bn | Bn |
| 92 | CH | | H | | H | H |
| 93 | CH | | H | Ph | Bn | Me |
| 94 | CH | | H | Ph | H | Me |
| 95 | CH | | H | Ph | Me | Bn |
| 96 | CH | | H | Ph | Me | H |
| 97 | CH | | H | H | Me | Me |
| 98 | CH | | H | H | H | H |
| 99 | CH | | I | Ph | Bn | Bn |
| 100 | CH | | COOH | Ph | Bn | Bn |
| 101 | CH | | COOH | Ph | H | H |
| 102 | CH | | H | Ph | Bn | Bn |

表 7

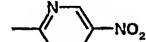
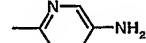
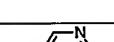
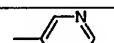
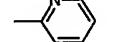
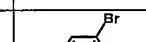
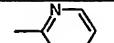
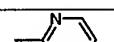
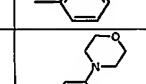
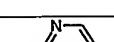
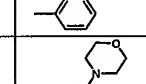
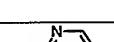
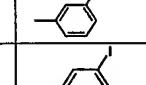
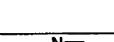
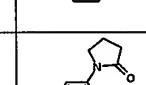
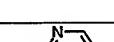
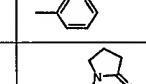
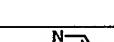
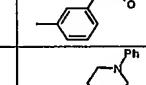
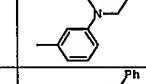
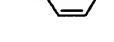
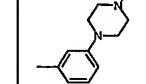
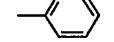
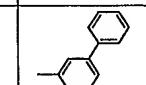
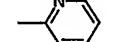
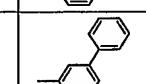
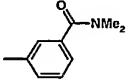
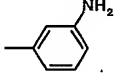
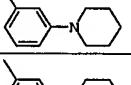
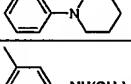
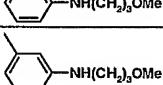
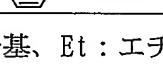
| 化合物番号 | X | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ |
|-------|----|---|----------------|--|----------------|----------------|
| 103 | CH |  | H | Ph | H | H |
| 104 | CH |  | H | Ph | H | H |
| 105 | CH |  | H | Ph | Me | Me |
| 106 | CH |  | H | Ph | H | H |
| 107 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 108 | CH |  | H |  | H | H |
| 109 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 110 | CH |  | H |  | H | H |
| 111 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 112 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 113 | CH |  | H |  | H | H |
| 114 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 115 | CH |  | H |  | H | H |
| 116 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 117 | CH |  | H |  | H | H |
| 118 | CH |  | H |  | Bn | Bn |

表 8

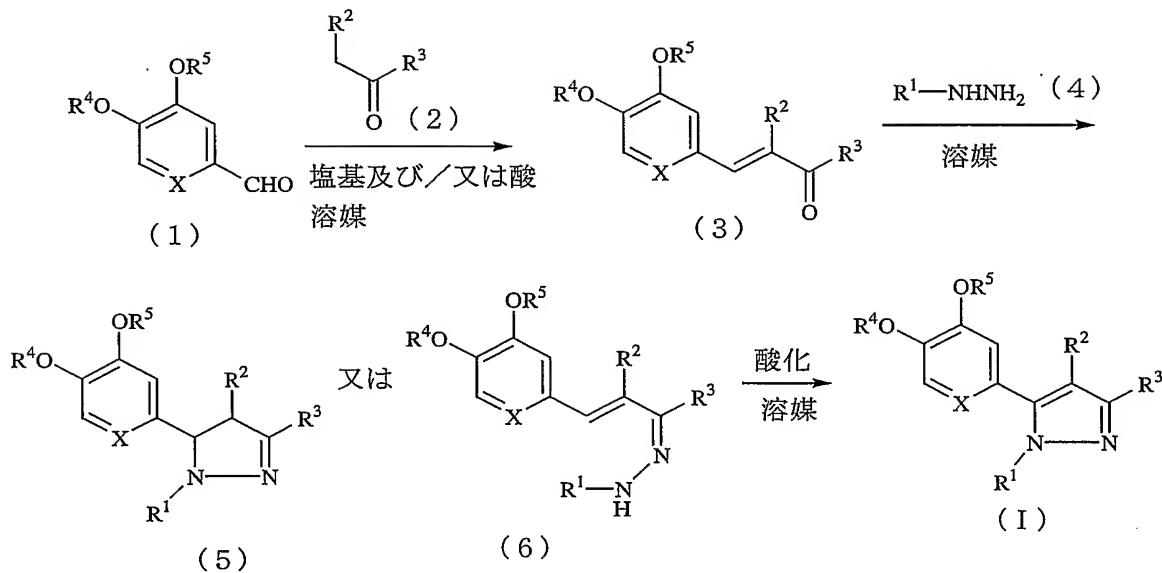
| 化合物番号 | X | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ |
|-------|----|---|----------------|--|----------------|----------------|
| 119 | CH |  | H |  | H | H |
| 120 | CH |  | H |  | H | H |
| 121 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 122 | CH |  | H |  | H | H |
| 123 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 124 | CH |  | H |  | H | H |

Bn : ベンジル基、Ph : フェニル基、Me : メチル基、Et : エチル基、tBu : 第三級ブチル基、

Ac : アセチル基

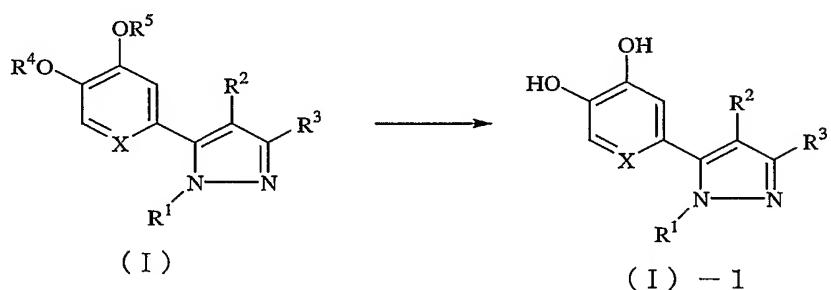
*1 : R⁴とR⁵が一緒にになって二個の酸素原子と共にメチレンジオキシ基を形成する。

本発明の一般式 (I) で表わされるピラゾール化合物は、例えば下記に示すように芳香族アルデヒド (1) とケトン (2) とを縮合させてエノン (3) とし、該エノン (3) をヒドラジン (4) と反応させてピラゾリン (5) 又はヒドラゾン (6) を得、次いでこれを酸化して製造される。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び X は前記と同じ。)

また、ピラゾール化合物（I）のR⁴、R⁵がベンジル基、メチル基、R⁴とR⁵が一緒にになってアルキレン基の場合は、O—R⁴及びO—R⁵の結合を切断することにより、R⁴=R⁵=水素原子であるピラゾール化合物（I）-1が製造される。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び X は前記と同じ。)

更に、ピラゾール化合物（I）-1の二個の水酸基にR⁴、R⁵を付加させることによってもピラゾール化合物（I）が製造される。

エノン(3)は、芳香族アルデヒド(1)とケトン(2)とをメタノール、エタノール等のアルコール中でナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、t-ブトキシカリウム、炭酸カリウム、水酸化カリウム又はその水溶液、水酸化ナ

トリウム又はその水溶液、ピリジン、ピペリジン、ピロリジン等の塩基、又は酢酸、硫酸等の酸の存在下、室温で10～24時間反応させることにより得られる。又はピリジン、ピペリジン、ピロリジン等の塩基と酢酸等の酸の共存下、室温で10～24時間反応させることによっても得られる。

また、ケトン(2)をホーナエモンズ試薬又はウイティッヒ試薬(例えば、J. Org. Chem. 1986, 51(23), 4342, Synthesis 1985(11), 1048, J. Org. Chem. 1968, 33, 3504)及び芳香族アルデヒド(1)と、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒中で適当な塩基の存在下で、室温～100℃で加熱することによりエノン(3)が得られる。

ここで芳香族アルデヒド(1)及びケトン(2)は、市販されているが、公知の方法で製造してもよい。

エノン(3)とヒドラジン(4)をエタノール等の溶媒中で、3～5時間還流することにより、ピラゾリン(5)又はヒドラゾン(6)が得られる。ヒドラジン(4)は市販されているが、日本化学会編「新実験化学講座14」有機化合物の合成と反応III、p. 1573～1585(1985年)に記載の方法又はその変法で製造してもよい。

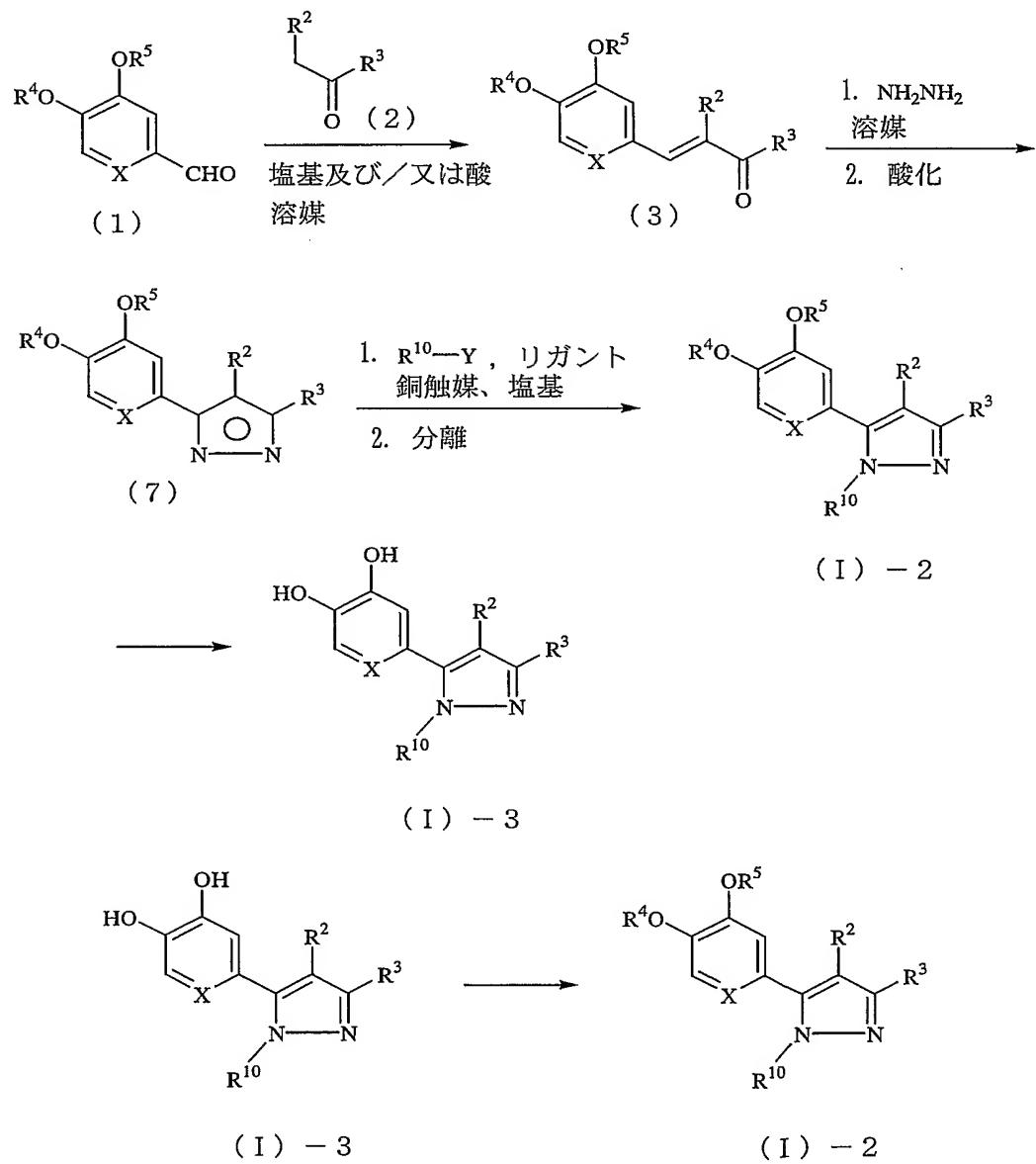
ピラゾリン(5)又はヒドラゾン(6)を、トルエン、ベンゼン、キシレン、酢酸等の溶媒中で、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン(DDQ)、クロラニル、超原子価ヨウ素化合物等の酸化剤と共に、好ましくは100℃において1～4時間加熱することにより酸化してピラゾール化合物(I)が製造される。

更に、ピラゾール化合物(I)のR⁴、R⁵が共にベンジル基、メチル基、R⁴とR⁵が一緒になってアルキレン基の場合は、接触還元、ボロントリフロリド、ボロントリプロミド・メチルスルフィドコンプレックス、塩化アルミニウム等を用いて、適当な溶媒中で0℃～室温にて5～12時間反応させることによって、ピラゾール化合物(I)のR⁴、R⁵が共に水素原子であるピラゾール化合物(I)

－1が得られる。

以上の反応後において、最終反応混合物からのピラゾール（I）の単離は、常法、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の手段により行うことができる。

また、一般式（I）のR¹が置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるビフェニル基、又は置換基を有することもあるヘテロ芳香環基である場合は、下記の反応式によっても製造される。



(式中、 R^{10} は置換基を有することもあるフェニル基、ビフェニル基又はヘテロ芳香環を示し、ここで置換基は前記 R^1 が置換基を有するフェニル基の置換基と同じ。Yは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及びXは前記と同じ。)

前記製造法と同様に、芳香族アルデヒド(1)とケトン(2)とを縮合させてエノン(3)を得、次いでヒドラジンを反応させた後、酸化してピラゾール(7)を得、ピラゾール(7)を銅を用いたカップリング反応(例えば、J. AM. CHEM. SOC. 2002, 124, 7421)、それに続く位置異性体の分離を行いピラゾール化合物(I)-2が得られる。このカップリング反応において使用するリガンドとしては、N, N'-ジメチルエチレンジアミン、トランス-N, N'-ジメチル-1, 2-シクロヘキサンジアミン等が挙げられ、銅触媒としては、銅粉、ヨウ化銅(CuI)、塩化銅(CuCl)、Cu(acac)₂等が挙げられ、塩基としてリン酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられる。

前記製造法と同様に、ピラゾール化合物(I)-2の R^4 、 R^5 がベンジル基、メチル基、 R^4 と R^5 が一緒にになってアルキレン基の場合は、O- R^4 及びO- R^5 の結合を切断することより、 $R^4=R^5$ =水素原子であるピラゾール化合物(I)-3が得られ、ピラゾール化合物(I)-3からピラゾール化合物(I)-2の製造も可能である。

以上の反応において、最終反応化合物からのピラゾール化合物(I)-2、(I)-3の単離は、常法、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー等の手段により行うことができる。

かくして得られたピラゾール化合物(I)又はその塩は、後記実施例に示すように、各種真菌に対して優れた抗菌作用を有し、ヒトを含む哺乳類に対する表在性及び深在性の真菌感染症予防治療薬として有用である。

ピラゾール化合物(I)又はその薬学的に許容し得る塩の一種又は二種以上を含有する医薬組成物は、通常、製剤化に用いられる担体、賦形剤、添加剤を用い

て、錠剤、散剤、細粒剤、果粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、腫剤、軟膏、クリーム剤、ゲル剤、貼付剤等に調製され、経口又は非経口投与される。

固体製剤を製造するには、ピラゾール化合物（I）に賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、增量剤、被覆剤、糖衣剤等を加えた後、常法により錠剤、果粒剤、カプセル剤、坐剤等にすることが好ましい。注射剤を調製する場合は、ピラゾール化合物（I）を注射用蒸留水等の水性担体にあらかじめ溶解、分散、乳化等して液剤とするか、又は、用時溶解用の注射用粉末とすればよい。注射剤の投与方法としては、静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、静脈点滴が挙げられる。軟膏、クリーム剤、ゲル剤、液剤等の外用剤を調製するには、ピラゾール化合物（I）を水性基剤又は油性基剤に溶解、分散又は乳化して軟膏、クリーム、液、ゲルの形態にすればよい。

ピラゾール化合物（I）のヒトに対する投与量は、感染の状態、投与方法によっても異なるが、例えばカンジダ感染症の治療目的で成人患者に投与する場合、経口投与では、約0.01～100mg/kg/日、好ましくは約0.1～50mg/kg/日である。更に好ましくは約1～20mg/kg/日である。

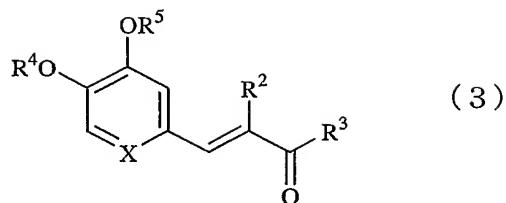
実施例

以下に参考例及び実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例 1 エノン（3）の製造

表9及び10に示すエノン（3）を製造した。

表 9



| 製造例番号 | X | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | 収率 (%) |
|-------|----|----------------|----------------------------------|--------------------|----------------|--------|
| 1 | N | H | Ph | Me | Me | 88.2 |
| 2 | N | H | Ph | Bn | Bn | 66.7 |
| 3 | N | H | Ph | CH ₃ CO | Me | 47.0 |
| 4 | N | H | Ph | Me | H | 69.1 |
| 5 | N | COOEt | Ph | Bn | Bn | 77.0 |
| 6 | N | H | | Bn | Me | 99.0 |
| 7 | N | H | | Me | Me | 75.2 |
| 8 | CH | H | Ph | Bn | Bn | 95.6 |
| 9 | CH | H | | Bn | Bn | 39.8 |
| 10 | CH | H | | THP | THP | 60.0 |
| 11 | CH | H | | Bn | Bn | 40.4 |
| 12 | CH | H | Me | Bn | Bn | 88.8 |
| 13 | CH | H | n-C ₈ H ₁₇ | Bn | Bn | 77.9 |
| 14 | CH | H | | Bn | Bn | 81.0 |
| 15 | CH | H | | Bn | Bn | 78.0 |

表10

| 製造例番号 | X | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | 収率 (%) |
|-------|----|----------------|----------------|----------------|----------------|--------|
| 16 | CH | H | | Bn | Bn | 99.0 |
| 17 | CH | H | | Bn | Bn | 99.0 |
| 18 | CH | H | | Bn | Bn | 99.0 |
| 19 | CH | H | | Bn | Bn | 99.0 |
| 20 | CH | H | | Bn | Bn | 92.0 |
| 21 | CH | H | | Bn | Bn | 74.0 |
| 22 | CH | H | | Bn | Bn | 99.0 |
| 23 | CH | H | | Bn | Bn | 99.0 |
| 24 | CH | H | | Bn | Bn | 78.4 |
| 59 | CH | H | Ph | Bn | Bn | 61.0 |
| 60 | CH | H | | Bn | Bn | 72.0 |
| 61 | CH | H | Ph | Bn | Me | 94.0 |
| 62 | CH | H | Ph | Me | Bn | 83.0 |
| 63 | CH | H | | Bn | Bn | 81.0 |
| 64 | CH | H | H | Me | Me | 51.0 |

THP : 2-テトラヒドロピラニル基

製造例 (1)

4, 5-ジメトキシ-2-ピリジンカルバルデヒド 1. 67 g (10 mmol) に
0.1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 100 mL を加えて攪拌下、アセトフェノ

ン 1. 20 g (10 mmol) を滴下し、室温で、12時間攪拌した。反応終了後、析出した結晶を濾取、乾燥し、(E)-3-(4, 5-ジメトキシ-2-ピリジニル)-1-フェニル-2-プロパン-1-オンを2.38 g (88.2%) 得た。

製造例 (2)

4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-ピリジンカルバルデヒド0.64 g (2 mmol) をメタノール8 mLに溶解し、アセトフェノン0.24 g (2 mmol) を加えて攪拌下、ナトリウムメトキシド0.12 g (2.2 mmol) を加えて室温下、12時間攪拌した。反応終了後、析出した結晶を濾取、乾燥し、(E)-3-(4, 5-ジメトキシ-2-ビス(ベンジルオキシ)-2-ピリジニル)-1-フェニル-2-プロパン-1-オンを0.56 g (66.7%) 得た。

製造例2と同様の方法で製造例(6)及び(7)のエノンを製造した。

製造例3

ジエチル2-オキソ-2-フェニルエチルfosfonate 0.45 g (1.76 mmol) をテトラヒドロフラン(THF) 2 mLに溶解し、0°C、アルゴン気流下、水素化ナトリウム0.07 g (1.76 mmol) を加え10分攪拌した。次いで、6-ホルミル-4-メトキシ-3-ピリジニルアセテート0.28 g (1.41 mmol) のTHF 2 mL溶液を滴下し0°Cで1時間攪拌した。反応終了後、反応物を水にあけ、酢酸エチルエステルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣を酢酸エチルエステル-ヘキサンより再結し、4-メトキシ-6-[(E)-3-オキソ-3-フェニル-1-プロペニル]-3-ピリジニルアセテートを0.20 g (47.0%) 得た。

製造例4

4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-ピリジンカルバルデヒド1.39 g (1.0 mmol) アセトフェノン1.20 g (1.0 mmol) をメタノール50 mLに溶解し、0°C下、20% (w/v) 水酸化ナトリウム水溶液40 mLを加えて0~10°Cで4時

間攪拌した。反応終了後、反応液を希塩酸で中和し、析出した結晶を濾取、乾燥し、(E) - 3 - (4-ヒドロキシ-5-メトキシ-2-ピリジニル) - 1 - フェニル-2-プロペン-1-オンを 1.63 g (69.1%) 得た。

製造例 5

4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-ピリジンカルバルデヒド 0.79 g (2.5 mmol)、エチル 3-オキソ-3-フェニルプロパノエート 0.40 g (2.1 mmol) をベンゼン 4 mL に溶解し、ピペリジン 0.05 mL、酢酸 4 mL を加え、120 °C で 5 時間還流した。冷後、ジエチルエーテルを加えて、1 mol/L 塩酸、5% (w/v) 炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル 3 : 1) で精製し、エチル (Z) - 2-ベンゾイル-3-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)-5-メトキシ-2-ピリジニル] - 2-プロペノエートを 0.94 g (77.0%) 得た。

製造例 8

3, 4-ビス(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド 3.18 g (10 mmol)、アセトフェノン 1.2 g (10 mmol) にエタノール 50 mL を加えて室温で攪拌下、水酸化カリウム 0.67 g (12 mmol) のエタノール 15 mL 溶液を滴下し、20 時間攪拌した。反応終了後、反応物を水にあけ、析出した結晶を濾取し乾燥し、(E) - 3 - [3, 4-ビス(ベンジルオキシフェニル) - 1 - フェニル-2-プロペン-1-オンを 4.02 g (95.6%) 得た。

製造例 8 と同様の方法で、製造例 9 ~ 11、14 ~ 24、59 ~ 63 のエノンを製造した。また、米国特許第 5 847225 号公報に記載の方法に従って製造例 12、J. Chem. Soc., Perkin I, 1972, 3001 に記載の方法に従って製造例 13 のエノンを各々製造した。

製造例 6 4

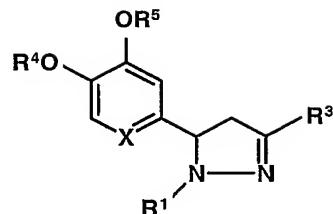
4-ブロモ-1, 2-ジメトキシベンゼン 2.17 g (10 mmol)、3,

－ジエトキシープロペン 3. 90 g (30 mmol)、酢酸パラジウム 0. 067 g (0. 3 mmol)、テトラブチルアンモニウムアセテート 6. 0 g (20 mmol)、炭酸カリウム 2. 1 g (15 mmol)、塩化カリウム 0. 75 g (10 mmol)、DMF 40 mL の混合物を 90 °C 下、13 時間攪拌した。反応終了後、室温下、反応物に 2 N 塩酸 20 mL 加え 10 分攪拌してアセタールを加水分解した。酢酸エチルエステルを加えて抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチルエステル 9 : 1) で精製し、淡黄色結晶として (E) -3-(3, 4-ジメトキシフェニル) -1- プロペナール 0. 98 g (51. 0 %) 得た。

参考例 2

表 11～13 に示すピラゾリン (5) を製造した。

表 1 1



| 製造例番号 | X | R ¹ | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | 収率(%) |
|-------|----|----------------|----------------|----------------------------------|----------------|-------|
| 25 | N | Me | Ph | Me | Me | 49.0 |
| 26 | N | Me | Ph | Bn | Bn | 99.0 |
| 27 | N | Ph | Ph | Bn | Bn | 69.7 |
| 28 | N | Ph | Ph | CH ₃ OCH ₂ | Me | 23.0 |
| 29 | N | | Ph | Bn | Bn | 53.3 |
| 30 | CH | Ph | Ph | Bn | Bn | 55.1 |
| 31 | CH | Ph | | Bn | Bn | 38.1 |
| 32 | CH | Ph | | Bn | Bn | 55.6 |
| 33 | CH | | Ph | Bn | Bn | 74.2 |
| 34 | CH | | | Bn | Bn | 84.2 |
| 35 | CH | | | H | H | 83.9 |
| 36 | CH | | | Bn | Bn | 33.1 |
| 37 | CH | | | Bn | Bn | 94.2 |
| 38 | CH | | | Bn | Bn | 82.0 |
| 39 | CH | | | Bn | Bn | 48.8 |
| 40 | CH | | | Bn | Bn | 89.9 |

表 1 2

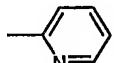
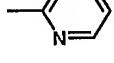
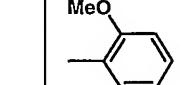
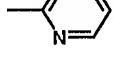
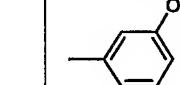
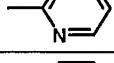
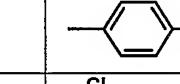
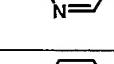
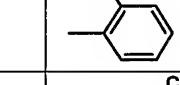
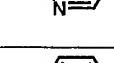
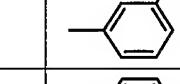
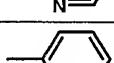
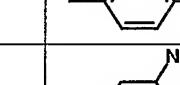
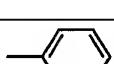
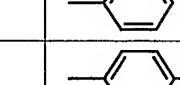
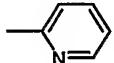
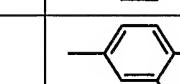
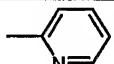
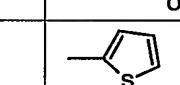
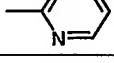
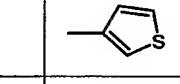
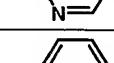
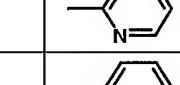
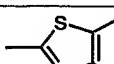
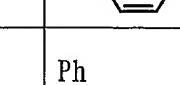
| 製造例番号 | X | R ¹ | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | 収率 (%) |
|-------|----|---|---|----------------|----------------|--------|
| 41 | CH |  | Ph | Bn | Bn | 64.0 |
| 42 | CH |  |  | Bn | Bn | 90.0 |
| 43 | CH |  |  | Bn | Bn | 74.0 |
| 44 | CH |  |  | Bn | Bn | 55.0 |
| 45 | CH |  |  | Bn | Bn | 71.0 |
| 46 | CH |  |  | Bn | Bn | 75.0 |
| 47 | CH |  |  | Bn | Bn | 79.0 |
| 48 | CH |  |  | Bn | Bn | 69.0 |
| 49 | CH |  |  | Bn | Bn | 60.0 |
| 50 | CH |  |  | Me | Me | 31.3 |
| 51 | CH |  |  | Bn | Bn | 44.0 |
| 52 | CH |  |  | Bn | Bn | 60.0 |
| 53 | CH |  |  | Bn | Bn | 39.2 |
| 54 | CH |  |  | Bn | Bn | 61.1 |
| 55 | CH |  | Ph | Bn | Bn | 83.0 |

表13

| 製造例番号 | X | R ¹ | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | 収率(%) |
|-------|----|----------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| 65 | CH | Bn | Ph | Bn | Bn | 44.0 |
| 66 | CH | | Ph | Bn | Bn | 57.0 |
| 67 | CH | | Ph | Bn | Bn | 75.0 |
| 68 | CH | | Ph | Bn | Bn | 73.0 |
| 69 | CH | | Ph | Bn | Bn | 99.0 |
| 70 | CH | | | Bn | Bn | 32.0 |
| 71 | CH | | Ph | Bn | Me | 100 |
| 72 | CH | | Ph | Me | Bn | 83.0 |
| 73 | CH | | | Bn | Bn | 81.0 |

製造例25

(E) -3-(4, 5-ジメトキシ-2-ピリジニル)-1-フェニル-2-プロペニ-1-オン 0.81 g (3 mmol)、1-メチルヒドラジン 0.17 g (3.6 mmol) にエタノール 10 mL を加え 5 時間還流した。反応終了後、溶媒留去し、残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル 3:1) で精製し、4, 5-ジメトキシ-2-(1-メチル-3-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル) ピリジンを 0.43 g (49.0%) 得た。

製造例26

(E) -3-[4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-ピリジニル]-1-フェニル-2-プロペニ-1-オン 0.42 g (1 mmol)、1-メチルヒドラジン 0.14 g (3.0 mmol) にエタノール 10 mL を加え 2 時間還流した。反応終了後、溶媒留去し 4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-3-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル) ピリジンを得た。

ニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル) ピリジンを0.45g (99.0%) 得た。

製造例27

(E)-3-[4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-ピリジニル]-1-フェニル-2-プロペン-1-オン0.42g (1mmol)、1-フェニルヒドラジン0.16g (1.5mmol) にエタノール10mLを加え2時間還流した。反応終了後、冷後、析出した結晶を濾取、乾燥し、4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-(1, 3-ジフェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル) ピリジンを0.36g (69.7%) 得た。

製造例32

(E)-3-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-フロロフェニル)-2-プロペン-1-オン0.35g (0.8mmol)、1-フェニルヒドラジン0.13g (1.2mmol) にエタノール4mL、塩酸飽和エタノール0.2mLを加えて4時間還流した。冷後、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルエステルに溶解し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル5:1)で精製し、ベンジル2-(ベンジルオキシ)-4-[3-(4-フロロフェニル)-1-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル] フェニルエーテルを0.24g (55.6%) 得た。

製造例33

(E)-3-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1-フェニル-2-プロペン-1-オン0.84g (2.0mmol)、1-(4-フロロフェニル)ヒドラジン塩酸塩0.49g (3.0mmol) にエタノール10mLを加え2時間還流した。反応終了後、冷後、析出した結晶を濾取、乾燥し、ベンジル2-(ベンジルオキシ)-4-[3-フェニル-1-(4-フロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル] フェニルエーテルを0.79g (74.2%) 得た。

製造例 4 1

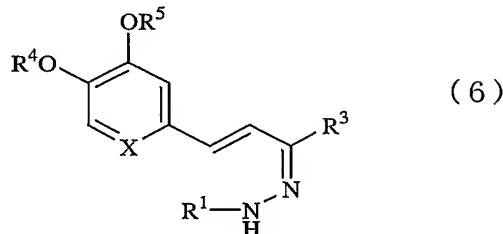
(E) - 3 - [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] - 1-フェニル-2-プロパン-1-オン 4. 20 g (10 mmol)、2-ヒドラジノピリジン 1. 60 g (15 mmol) にエタノール 100 mL を加え 12 時間還流した。反応終了後、冷後、析出した結晶を濾取、乾燥し、ベンジル 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - [3 - フェニル - 1 - (2 - ピリジニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ピラゾール - 5 - イル] フェニルエーテルを 3. 27 g (64.0%) 得た。

製造例 27 と同様の方法で製造例 28 ~ 31 及び 34 のピラゾリン、製造例 33 と同様の方法で製造例 35 ~ 40 のピラゾリン及び製造例 41 と同様の方法で製造例 42 ~ 55、65 ~ 73 のピラゾリンを各々製造した。

参考例 3 ヒドラゾン (6) の製造

表 14 に示すヒドラゾン (6) を製造した。

表 14



| 製造例番号 | X | R ¹ | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | 収率 (%) |
|-------|----|----------------|----------------------------------|----------------|----------------|--------|
| 56 | N | | Ph | Bn | Bn | 47.4 |
| 57 | CH | | Me | Bn | Bn | 34.3 |
| 58 | CH | | n-C ₈ H ₁₇ | Bn | Bn | 80.5 |
| 74 | CH | | H | Me | Me | 62.3 |

製造例 5 6

(E) - 3 - [4, 5-ビス (ベンジルオキシ) - 2-ピリジニル] - 1-フ

エニル-2-プロペン-1-オン 0.84 g (2.0 mmol)、1-(4-フロロフェニル)ヒドラジン塩酸塩 0.49 g (3.0 mmol) にエタノール 20 mL を加え 2 時間還流した。反応終了後、冷後、析出した結晶を濾取、乾燥し、(E)-3-[4,5-ビス(ベンジルオキシ)-2-ピリジニル]-1-フェニル-2-プロペン-1-オン N-(4-フロロフェニル)ヒドラゾンを 0.51 g (47.4%) 得た。

製造例 5 7

(E)-4-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ブテン-2-オン 1.59 g (4.4 mmol)、2-ヒドラジノピリジン 0.97 g (8.9 mmol) にトルエン 40 mL を加え 4 時間還流した。反応終了後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチルエステル 5:1) で精製し、(E)-4-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-ブテン-2-オン N-(2-ピリジニル)ヒドラゾンを 0.68 g (34.3%) 得た。

製造例 5 8

(E)-1-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1-ウンデセン-3-オン (製造例 1 3) より製造例 5 7 と同様の方法で、(E)-1-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1-ウンデセン-3-オン N-(2-ピリジニル)ヒドラゾンを 0.33 g (80.5%) 得た。

製造例 7 4

(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-プロペナール 0.13 g (0.68 mmol) をエタノール 2 mL に溶解し、2-ヒドラジノピリジン 0.081 g (0.74 mmol) のエタノール 0.5 mL 溶液を加え、室温下、0.5 時間攪拌した。反応終了後、析出した結晶を濾取、乾燥し、(E)-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-プロペナール N-(2-ピリジニル)ヒドラゾンを黄色結晶として 0.12 g (62.3%) 得た。

参考例 4

3 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピリジン

3 - フェニルピラゾール 1. 44 g (10 mmol)、3 - ヨードピリジン 2. 05 g (10 mmol)、よう化第一銅 0. 19 g (1 mmol)、1, 10 - フェナヌスロリン 0. 18 g (1 mmol)、リン酸三カリウム 4. 24 g (20 mmol)、トルエン 10 mL の混合物をアルゴン気流下、120 °C で 14 時間攪拌した。反応終了後、反応物に水を加え、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチルエステル 2 : 1) で精製し、表題化合物を 1. 74 g (79. 0 %) 得た。

参考例 5

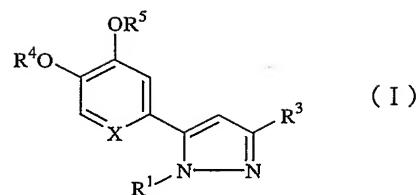
5 - [3, 4 - ピス (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール

(E) - 3 - [3, 4 - ピス (ベンジルオキシ) フェニル] - 1 - フェニル - 2 - プロペン - 1 - オン 6. 37 g (15 mmol)、ヒドラジン - 水和物 0. 85 g (15 mmol)、エタノール 60 mL の混合物を 4 時間還流した。反応終了後、溶媒留去し、残渣に o - クロラニル 4. 14 g (59 mmol)、トルエン 60 mL 加え 1 時間還流した。反応終了後、酢酸エチルエステルを加え、有機層を水洗、20 % 水酸化ナトリウム洗浄、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチルエステル 5 : 1 ~ 3 : 1) で精製し、表題化合物を 4. 1 g (63. 0 %) 得た。

実施例 1 ピラゾリン (5) からピラゾール化合物 (I) の製造

表 1 5 ~ 1 7 に示す化合物を製造した。

表15



| 化合物番号 | X | R ¹ | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | 収率(%) |
|-------|----|----------------|----------------|----------------|----------------|-------|
| 1 | N | Me | Ph | Me | Me | 65.0 |
| 2 | N | Me | Ph | Bn | Bn | 32.7 |
| 4 | N | Ph | Ph | Bn | Bn | 99.0 |
| 10 | N | | Ph | Bn | Bn | 99.0 |
| 18 | CH | Ph | Ph | Bn | Bn | 85.6 |
| 21 | CH | Ph | | Bn | Bn | 38.5 |
| 23 | CH | | Ph | Bn | Bn | 83.2 |
| 25 | CH | | | Bn | Bn | 79.0 |
| 27 | CH | | | H | H | 6.7 |
| 28 | CH | | | Bn | Bn | 90.3 |
| 30 | CH | | | Bn | Bn | 87.0 |
| 32 | CH | | | Bn | Bn | 86.8 |
| 34 | CH | | | Bn | Bn | 16.5 |
| 36 | CH | | | Bn | Bn | 82.1 |
| 38 | CH | | | Bn | Bn | 83.3 |
| 45 | CH | | Ph | Bn | Bn | 56.6 |
| 47 | CH | | Ph | Me | Me | 75.0 |

表 1 6

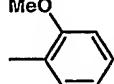
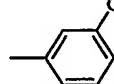
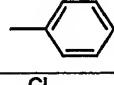
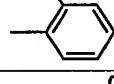
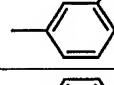
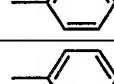
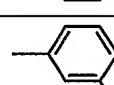
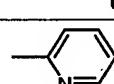
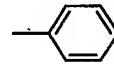
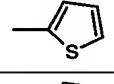
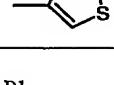
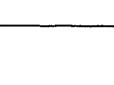
| 化合物番号 | X | R ¹ | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | 收率 (%) |
|-------|----|---|---|----------------|----------------|--------|
| 50 | CH |  |  | Bn | Bn | 78.0 |
| 52 | CH |  |  | Bn | Bn | 76.0 |
| 54 | CH |  |  | Bn | Bn | 67.0 |
| 56 | CH |  |  | Bn | Bn | 71.0 |
| 58 | CH |  |  | Bn | Bn | 80.0 |
| 60 | CH |  |  | Bn | Bn | 85.0 |
| 62 | CH |  |  | Bn | Bn | 69.0 |
| 64 | CH |  |  | Bn | Bn | 83.0 |
| 69 | CH |  |  | Me | Me | 75.9 |
| 71 | CH |  |  | Bn | Bn | 39.9 |
| 73 | CH |  |  | Bn | Bn | 80.8 |
| 75 | CH |  |  | Bn | Bn | 69.0 |
| 77 | CH |  |  | Bn | Bn | 54.0 |
| 79 | CH | | Ph | Bn | Bn | 42.0 |

表17

| 化合物番号 | X | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | 収率 (%) |
|-------|----|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------|
| 81 | CH | Bn | H | Ph | Bn | Bn | 60.0 |
| 83 | CH | | H | Ph | Bn | Bn | 63.0 |
| 85 | CH | | H | Ph | Bn | Bn | 41.0 |
| 87 | CH | | H | Ph | Bn | Bn | 63.0 |
| 89 | CH | | H | Ph | Bn | Bn | 37.0 |
| 91 | CH | | H | | Bn | Bn | 68.0 |
| 93 | CH | | H | Ph | Bn | Me | 44.0 |
| 95 | CH | | H | Ph | Me | Bn | 83.0 |
| 107 | CH | | H | | Bn | Bn | 81.0 |

化合物1

塩酸 4, 5-ジメトキシ-2-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン

4, 5-ジメトキシ-2-(1-メチル-3-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン 0.40 g (1.4 mmol)、DDQ 0.31 g (1.4 mmol) にトルエン 10 mL を加え 80 °C で 2 時間加熱した。冷後、酢酸エチルエステルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチルエステル 4 : 1) で精製し、表題化合物を油状物として 0.26 g (65.0%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.00 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.22 (3H, s), 6.79 (1H, s), 7.12

(1H, s), 7.29-7.39 (1H, m), 7.41-7.43 (2H, m), 7.83-7.85 (2H, m), 8.22 (1H, s).

化合物2

4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン

4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-3-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン0.45g (1.0mmol)、DDQ 0.34g (1.5mmol)に1, 4-ジオキサン10mLを加え2時間還流した。冷後、不溶物を濾去し濾液を濃縮し残渣をシカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル4:1)で精製し、表題化合物を油状物として0.15g (32.7%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.13 (3H, s), 5.26 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.69 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.25-7.50 (13H, m), 7.81 (2H, d, J=7.3Hz), 8.24 (1H, s).

化合物4

4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-(1, 3-ジフェニル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン

4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-(1, 3-ジフェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジンより化合物2と同様の方法で表題化合物を油状物として得た (99.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.85 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.04 (1H, s), 7.20-7.48 (18H, m), 7.87 (2H, br d, J=7.3Hz), 8.23 (1H, s).

化合物10

ベンジル 4-ベンジルオキシ-6-[3-フェニル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3-ピリジニルエーテル

4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-[3-フェニル-1-(2-ピリジニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン0.10g (0.19mmol)、DDQ 0.066g (0.29mmol)にトルエン10mLを加

え4時間還流した。反応終了後、溶媒留去し、残渣を酢酸エチルエステルで抽出し、5% (w/v) 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチルエステル5:1) で精製し、表題化合物を0.1g (99.0%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.10 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.18-7.21 (1H, m), 7.32-7.45 (13H, m), 7.71-7.73 (1H, m), 7.78-7.82 (1H, m), 7.91-7.93 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.24-8.25 (1H, m).

融点: 146-148°C

化合物18

5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール

5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1,3-ジフェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾールより化合物10と同様の方法で表題化合物を得た (85.6%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.90 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.75-6.90 (3H, m), 7.25-7.47 (18H, m), 7.85-7.95 (2H, m).

融点: 82-83.5°C

化合物21

5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1-フェニル-3-(4-フロロフェニル)-1H-ピラゾール

5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1-フェニル-3-(4-フロロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾールより化合物10と同様の方法で表題化合物を得た (38.5%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.91 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.67 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.85-6.88 (2H, m), 7.11 (2H, t, J=8.8 Hz), 7.31-7.39 (13H, m), 7.44 (2H, d, J=

6.8 Hz), 7.84-7.88 (2H, m).

融点: 119-120°C

化合物 2 3

5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-フロロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール

5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-フロロフェニル)-3-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾールより化合物 1 0 と同様の方法で表題化合物を得た (83.2%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.99 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 6.89 (1H, d, J=8.3Hz), 7.01 (2H, t, J=8.3Hz), 7.20-7.48 (15H, m), 7.88 (2H, d, J=8.3Hz).

融点: 82-84°C

化合物 2 5

5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1, 3-ビス(4-フロロフェニル)-1H-ピラゾール

5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1, 3-ビス(4-フロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾールより化合物 1 0 と同様の方法で表題化合物を油状物として得た (79.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.99 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.65 (1H, s,) 6.75-6.85 (2H, m), 6.89 (1H, d, J=8.3Hz), 7.01 (2H, t, J=8.8Hz), 7.10 (2H, t, J=8.8Hz), 7.20-7.48 (12H, m), 7.80-7.87 (2H, m).

化合物 2 7

4-[3-(2, 5-ジメトキシフェニル)-1-(4-フロロフェニル)-1H-ピラゾール-5]-1, 2-ベンゼンジオール

4-[3-(2, 5-ジメトキシフェニル)-1-(4-フロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]-1, 2-ベンゼンジオール

0. 41 g (1. 0 mmol)、DDQ 0. 34 g (1. 5 mmol) にエタノール 1.5 mL を加え 2 時間還流した。冷後、反応物を濃縮し残渣をシカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチルエステル 3 : 1) で精製し、表題化合物を 0. 027 g (6. 7 %) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3. 75 (3H, s), 3. 84 (3H, s), 6. 54 (1H, dd, J=2. 4, 8. 3 Hz), 6. 64 (1H, d, J=2. 4 Hz), 6. 71 (1H, d, J=8. 3 Hz), 6. 87-6. 95 (2H, m), 7. 06 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 26 (2H, t, J=8. 8 Hz), 7. 33-7. 43 (2H, m), 7. 48 (1H, d, J=3. 4 Hz), 8. 99 (1H, s), 9. 10 (1H, s).

融点 : 185-186°C

化合物 28

2-[5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)]-1-(4-フロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル] ピリジン

2-[5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)]-1-(4-フロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル] ピリジンより化合物 2 と同様の方法で表題化合物をアモルファスとして得た (90. 3 %)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4. 98 (2H, s), 5. 16 (2H, s), 6. 76-6. 92 (3H, m), 7. 03 (2H, t, J=8. 8 Hz), 7. 09 (1H, s), 7. 20-7. 50 (13H, m), 7. 75 (1H, dt, J=1. 5, 7. 8 Hz), 8. 06 (1H, br d, J=7. 8 Hz), 8. 62-8. 70 (1H, m).

化合物 30

5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(2, 4-ジフロロフェニル)-3-(4-フロロフェニル)-1H-ピラゾール

5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(2, 4-ジフロロフェニル)-3-(4-フロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾールより化合物 10 と同様の方法で表題化合物を得た (87. 0 %)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5. 00 (2H, s), 5. 15 (2H, s), 6. 68 (1H, s), 6. 78-6. 98 (3H, m), 7. 11 (2H, t, J=6. 8 Hz), 7. 13-7. 47 (13H, m), 7. 82-7. 86 (2H, m).

融点：109-111°C

化合物 3 2

5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-トリフロロメトキシフェニル)-3-(4-フロロフェニル)-1H-ピラゾール

5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-トリフロロメトキシフェニル)-3-(4-フロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾールより化合物 1 0 と同様の方法で表題化合物を得た (86.8%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.96 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.67 (1H, d, J=2.0Hz), 6.83 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 6.90 (1H, d, J=8.3Hz), 7.11 (2H, t, J=8.8Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8Hz), 7.31-7.40 (10H, m), 7.45 (2H, d, J=6.8Hz), 7.83-7.87 (2H, m).

融点：104-105°C

化合物 3 4

2-[5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)]-1-(4-トリフロロメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]ピリジン

(E)-3-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(2-ピリジニル)-2-プロパン-1-オン 0.35 g (0.83 mmol)、1-[4-(トリフロロメトキシ)フェニル]ヒドラジン塩酸塩 0.29 g (1.25 mmol) にエタノール 5 mL 加え 8 時間還流した。反応終了後、溶媒留去し残渣に DDQ 0.28 g (1.24 mmol)、トルエン 5 mL を加え 24 時間還流した。反応終了後、溶媒留去し、残渣を酢酸エチルエステルで抽出し、5% (w/v) 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチルエステル 3:1) で精製し、表題化合物を 0.081 g (2 工程 16.5%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.96 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.82-6.91 (3H, m), 7.11 (1H, s), 7.19-7.45 (16H, m), 7.74-7.78 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=8.3Hz), 8.67 (1H, d, J=4.4Hz).

融点：116.5-117.5°C

化合物3 6

5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-トリフロロメチルフェニル)-3-(4-フロロフェニル)-1H-ピラゾール

5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-トリフロロメチルフェニル)-3-(4-フロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾールより化合物10と同様の方法で表題化合物を得た(82.1%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.00 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.68 (1H, s), 6.80-6.82 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=8.8Hz), 7.12 (2H, t, J=8.8Hz), 7.30-7.45 (12H, m), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.84-7.88 (2H, m).

融点：122-124°C

化合物3 8

5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-t-ブチルフェニル)-3-(4-フロロフェニル)-1H-ピラゾール

5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-t-ブチルフェニル)-3-(4-フロロフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾールより化合物10と同様の方法で表題化合物を得た(83.3%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32 (9H, s), 4.83 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.67 (1H, s), 6.74 (1H, s), 6.90 (2H, s), 7.10 (2H, t, J=8.3Hz), 7.26-7.44 (14H, m), 7.86 (2H, dd, J=5.4, 8.3Hz).

融点：112.5-113.5°C

化合物4 5

2-{5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン

2-{5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジンより化合物10と同

様の方法で表題化合物を得た (56.6%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.99 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.74 (1H, s), 6.87-6.91 (3H, s), 7.19-7.22 (1H, m), 7.29-7.48 (13H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 7.91-7.93 (2H, m), 8.38-8.39 (1H, m).

融点 : 95-95.5°C

化合物 47

2-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン

2-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジンより化合物 10 と同様の方法で表題化合物を油状物として得た (75.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.99 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.74 (1H, s), 6.87-6.91 (3H, s), 7.19-7.22 (1H, m), 7.29-7.48 (13H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 7.91-7.93 (2H, m), 8.38-8.39 (1H, m).

化合物 50

2-{5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン

2-{5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(2-メトキシフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジンより化合物 10 と同様の方法で表題化合物を得た (78.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.92 (3H, s), 4.99 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.89 (2H, s), 6.97 (1H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.18 (1H, dd, J=5.86, 7.33Hz), 7.25-7.50 (13H, m), 7.69-7.73 (1H, m), 8.09 (1H, dd, J=2.0, 7.3Hz), 8.37 (1H, dd, J=1.0, 4.9Hz).

融点 : 110-111°C

化合物 52

2-{5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(3-メトキ

シフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン

2 - { 5 - [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - (3-メトキシフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル} ピリジンより化合物 10 と同様の方法で表題化合物を得た (76.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.87 (3H, s), 4.99 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.86-6.91 (4H, m), 7.21 (1H, dd, J=4.9, 7.3Hz), 7.29-7.49 (14H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 8.39 (1H, d, J=3.9Hz).

融点 : 90-92°C

化合物 5 4

2 - { 5 - [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - (4-メトキシフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン

2 - { 5 - [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - (4-メトキシフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル} ピリジンより化合物 10 と同様の方法で表題化合物を得た (67.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.84 (3H, s), 4.99 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.66 (1H, s), 6.86-6.96 (5H, m), 7.17-7.46 (12H, m), 7.14-7.19 (1H, m), 7.84 (2H, dd, J=2.0, 6.8Hz), 8.37 (1H, dd, J=1.0, 4.9Hz).

融点 : 167-170°C

化合物 5 6

2 - { 5 - [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - (2-クロロフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン

2 - { 5 - [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - (2-クロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル} ピリジンより化合物 10 と同様の方法で表題化合物を得た (71.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.00 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.89 (3H, brs), 6.95 (1H, s), 7.20-7.49 (15H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 7.95 (1H, dd, J=2.0, 7.3Hz), 8.40 (1H, d, J=4.4

Hz) .

融点：113-114°C

化合物 5 8

2 - { 5 - [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - (3-クロロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル} ピリジン

2 - { 5 - [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - (3-クロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-1-イル} ピリジンより化合物 1 0 と同様の方法で表題化合物を得た (80.0%) 。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.99 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.71 (1H, s), 6.86-6.91 (3H, m), 7.20-7.46 (14H, m), 7.72-7.79 (2H, m), 7.93 (1H, brs), 8.40 (1H, d, J=3.9Hz) .

融点：107-110°C

化合物 6 0

2 - { 5 - [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - (4-クロロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル} ピリジン

2 - { 5 - [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - (4-クロロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-1-イル} ピリジンより化合物 1 0 と同様の方法で表題化合物を得た (85.0%) 。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.99 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.85-6.91 (3H, m), 7.20-7.45 (14H, m), 7.70-7.74 (1H, m), 7.85 (2H, d, J=8.3Hz), 8.40 (1H, dd, J=2.0, 4.9Hz) .

融点：123-126°C

化合物 6 2

2 - { 5 - [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - (3-ニトロフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル} ピリジン

2 - { 5 - [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - (3-ニトロフェニル) - 4, 5-ジヒドロ-1 H-ピラゾール-1-イル} ピリジンより化合物 1 0 と同様の方法で表題化合物を得た (69.0%) 。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.00 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.80 (1H, s), 6.86–6.92 (3H, m), 7.24–7.47 (13H, m), 7.57–7.61 (1H, m), 7.73–7.78 (1H, m), 8.19 (1H, dd, J=1.5, 8.3 Hz), 8.27 (1H, d, J=7.8Hz), 8.41 (1H, dd, J=2.0, 4.9Hz), 8.73 (1H, s).

融点：113–117°C

化合物 6 4

2-{5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン

2-{5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(4-ニトロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジンより化合物 10 と同様の方法で表題化合物を得た (83.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.99 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.81 (1H, s), 6.85–6.92 (3H, m), 7.26–7.45 (12H, m), 7.73–7.78 (1H, m), 8.07 (2H, d, J=8.8Hz), 8.28 (2H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, dd, J=1.0, 4.9Hz).

融点：145–148°C

化合物 6 9

2-[3,5-ビス(3,4-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン

2-[3,5-ビス(3,4-ジメトキシフェニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジンより化合物 10 と同様の方法で表題化合物を油状物として得た (75.9%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.73 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.75 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=2.0Hz), 6.84 (1H, d, J=8.3Hz), 6.89–6.95 (2H, m), 7.23–7.26 (1H, m), 7.43 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 7.49 (1H, d, J=7.8Hz), 7.55 (1H, d, J=2.0Hz), 7.76 (1H, ddd, J=2.0, 7.8, 7.8Hz), 8.45–8.46 (1H, m).

融点：119–122°C

化合物 7 1

2-[5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)]-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-3-イル] ピリジン

2-[5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)]-1-(2-ピリジニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-イル] ピリジンより化合物10と同様の方法で表題化合物を得た(39.9%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.98 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.85-6.91 (3H, m), 7.13 (1H, s), 7.22-7.45 (13H, m), 7.71-7.76 (2H, m), 8.14 (1H, d, J=7.8Hz), 8.44 (1H, dd, J=0.9, 4.3Hz), 8.60 (1H, dd, J=3.9, 4.9Hz).

融点: 122-123°C

化合物73

2-{5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(4'-フロロ[1, 1'-ビフェニル]4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン

2-{5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(4'-フロロ[1, 1'-ビフェニル]4-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル} ピリジンより化合物10と同様の方法で表題化合物を得た(80.8%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.00 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.88-6.93 (2H, m), 7.12-7.16 (2H, m), 7.22-7.46 (13H, m), 7.59-7.62 (4H, m), 7.72-7.76 (1H, m), 7.96 (2H, d, J=8.3Hz), 8.42-8.43 (1H, m).

融点: 118-120°C

化合物75

2-{5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン

2-{5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(2-チエニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル} ピリジンより化合物1

0と同様の方法で表題化合物を得た(69.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.98 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.84-6.90 (3H, m), 7.06-7.09 (1H, m), 7.18-7.21 (1H, m), 7.28-7.48 (13H, m), 7.70-7.74 (1H, m), 8.36 (1H, d, J=4.9Hz).

融点: 124-126°C

化合物77

2-{5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン

2-{5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(3-チエニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジンより化合物10と同様の方法で表題化合物を得た(54.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.98 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.84-6.90 (3H, m), 7.20 (1H, dd, J=4.9, 7.3Hz), 7.25-7.45 (12H, m), 7.58 (1H, dd, J=1.5, 4.9Hz), 7.68-7.73 (2H, m), 8.39 (1H, d, J=3.4Hz).

融点: 110-113°C

化合物79

2-{5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-1-イル}-1,3-ベンゾチアゾール

2-{5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(2-ピリジニル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル}-1,3-ベンゾチアゾールより化合物10と同様の方法で表題化合物を得た(42.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.14 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=8.3Hz), 7.15 (1H, dd, J=2.4, 8.3Hz), 7.23-7.50 (16H, m), 7.21 (1H, d, J=7.3Hz), 7.81 (1H, d, J=6.8Hz), 7.93 (2H, d, J=8.3Hz).

融点: 142.5-143.5°C

化合物81

1-ベンジル-5-(3,4-ビス-ベンジルオキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール

ベンジル-5-(3,4-ビス-ベンジルオキシフェニル)-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾールより化合物10と同様の方法で表題化合物を得た(60.0%)。

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 4.93(2H, s), 5.19(2H, s), 5.29(2H, s), 6.84-6.93(3H, m), 7.05(2H, d, J=6.8Hz), 7.24-7.46(16H, m), 7.84(1H, d, J=7.3Hz).

融点: 120-121°C

化合物83

5-(3,4-ビス-ベンジルオキシフェニル)-1-(3-メトキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール

5-(3,4-ビス-ベンジルオキシフェニル)-1-(3-メトキシフェニル)-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾールより化合物10と同様の方法で表題化合物を淡黄色油状物として得た(63.0%)。

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 3.73(3H, s), 4.98(2H, s), 5.23(2H, s), 6.74(1H, s), 6.83-6.97(3H, m), 7.26-7.51(17H, m), 7.88-7.90(2H, m).

化合物85

5-(3,4-ビス-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール

5-(3,4-ビス-ベンジルオキシフェニル)-1-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾールより化合物10と同様の方法で表題化合物を淡黄色油状物として得た(41.0%)。

¹H-NMR(CDCI₃) δ: 3.81(3H, s), 4.94(2H, s), 5.15(2H, s), 6.70(1H, s), 6.81-6.88(5H, m), 7.25-7.44(15H, m), 7.89(2H, dd, J=0.8, 8.3Hz).

化合物 8 7

5 - (3, 4-ビス-ベンジルオキシフェニル) - 3 - フェニル - 1 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール

5 - (3, 4-ビス-ベンジルオキシフェニル) - 3 - フェニル - 1 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾールより化合物 10 と同様の方法で表題化合物を淡黄色油状物として得た (63.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.99 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.80-6.82 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=1.3Hz), 7.28-7.46 (15H, m), 7.57 (2H, d, J=8.3Hz), 7.89 (1H, dd, J=1.0, 8.3Hz).

化合物 8 9

2 - [5 - (3, 4-ビス-ベンジルオキシフェニル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 4 - トリフルオロメチル - ピリミジン

2 - [5 - (3, 4-ビス-ベンジルオキシフェニル) - 3 - フェニル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - 4 - トリフルオロメチル - ピリミジンより化合物 10 と同様の方法で表題化合物を得た (37.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.09 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.77 (1H, s), 6.84-6.93 (3H, m), 7.22-7.47 (14H, m), 7.96 (2H, m), 8.91 (1H, d, J=5.4Hz).

融点: 115-117°C

化合物 9 1

2 - [5 - (3, 4-ビス-ベンジルオキシフェニル) - 3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - ピリジン

2 - [5 - (3, 4-ビス-ベンジルオキシフェニル) - 3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 1 - イル] - ピリジンより化合物 10 と同様の方法で表題化合物を得た (68.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.99 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.83-6.96 (6H, m), 7.21-7.45 (12H, m), 7.71 (1H, dt, J=1.8, 7.8Hz), 8.13 (1H, dd, J=2.0, 6.8Hz), 8.41 (1H, d, J=3.4Hz).

融点：125-128°C

化合物 9 3

2-[5-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]-ピリジン

2-[5-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェニル)-3-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル]-ピリジンより化合物 10 と同様の方法で表題化合物を得た (44.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.72 (3H, s), 5.16 (2H, s), 7.22-7.53 (10H, m), 7.77 (1H, dt, J=2.0, 7.8Hz), 7.93 (2H, d, J=8.8Hz), 8.44 (1H, d, J=3.0Hz).

融点：111-113°C

化合物 9 5

2-[5-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]-ピリジン

2-[5-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニル)-3-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル]-ピリジンより化合物 10 と同様の方法で表題化合物を得た (83.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.87 (3H, s), 4.96 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.81-6.93 (3H, m), 7.16-7.46 (10H, m), 7.70 (1H, dt, J=2.0, 7.8Hz), 7.92 (2H, d, J=8.3Hz), 8.37 (1H, dt, J=1.0, 4.9Hz).

融点：89-91°C

化合物 10 7

2-[5-(3, 4-ビス-ベンジルオキシフェニル)-3-(3-ブロモフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-ピリジン

2-[5-(3, 4-ビス-ベンジルオキシフェニル)-3-(3-ブロモフェニル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル]-ピリジンより化合物 10 と同様の方法で表題化合物を得た (81.0%)。

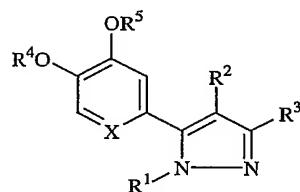
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.99 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.71 (1H, s), 6.91-6.84 (2H, m), 7.21-7.39 (11H, m), 7.43-7.52 (3H, m), 7.74 (1H, dt, J=1.9, 8.3 Hz), 7.81-7.84 (1H, m), 8.09 (1H, t, J=1.9Hz), 8.39-8.41 (1H, m).

融点 : 127-129°C

実施例2 ヒドラゾン(6)からピラゾール化合物(I)の製造

表18に示す化合物を製造した。

表18



| 化合物番号 | X | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | 収率(%) |
|-------|----|----------------|----------------|----------------------------------|----------------|----------------|-------|
| 8 | N | | H | Ph | Bn | Bn | 58.0 |
| 40 | CH | | H | Me | Bn | Bn | 64.7 |
| 42 | CH | | H | n-C ₈ H ₁₇ | Bn | Bn | 90.0 |
| 97 | CH | | H | H | Me | Me | 14.2 |

化合物8

4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-[1-(4-フロロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン
(E)-3-[4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-ピリジニル]-1-フェニル-2-プロパン-1-オン N-(4-フロロフェニル)ヒドラゾン 0.50 g (0. 95 mmol)、DDQ 0. 24 g (1. 04 mmol) にトルエン 10 mL を加え 2 時間還流した。反応終了後、溶媒留去し、残渣を酢酸エチルエステルで抽出し、5% (w/v) 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシカゲルクロマトグラフィー (ヘキ

サン：酢酸エチルエステル 3 : 1) で精製し、表題化合物を 0. 29 g (58.0 %) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4. 99 (2H, s), 5. 22 (2H, s), 6. 73 (1H, s), 6. 96 (1H, s), 7. 04 (1H, t, J=8. 8Hz), 7. 25-7. 44 (15H, m), 7. 85-7. 92 (2H, m), 8. 17 (1H, s).

融点：91-92°C

化合物 4 0

2- {5- [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] -3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン

(E) - 4- [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] -3-ブテン-2-オンN- (2-ピリジニル) ヒドラゾン (製造例 5 7) より化合物 8 と同様の方法で表題化合物を得た (64. 7 %)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2. 37 (3H, s), 4. 97 (2H, s), 5. 16 (2H, s), 6. 22 (1H, s), 6. 79-6. 81 (2H, m), 6. 86-6. 88 (1H, s), 7. 15-7. 18 (1H, m), 7. 21-7. 38 (9H, m), 7. 43-7. 45 (2H, m), 7. 62-7. 67 (1H, m), 8. 39-8. 40 (1H, m).

融点：153-154°C

化合物 4 2

2- {5- [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] -3-オクチル-1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン

(E) - 1- [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] -1-ウンデセン-3-オン N- (2-ピリジニル) ヒドラゾンより化合物 8 と同様の方法で表題化合物を得た (90. 0 %)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0. 88 (3H, t, J=6. 8Hz), 1. 24-1. 41 (8H, m), 1. 67-1. 73 (4H, m), 2. 70 (2H, t, J=7. 8Hz), 4. 97 (2H, s), 5. 16 (2H, s), 6. 24 (1H, s), 6. 80-6. 81 (2H, m), 6. 86-6. 88 (1H, m), 7. 15-7. 18 (1H, m), 7. 24-7. 46 (11H, m), 7. 63-7. 67 (1H, m), 8. 38-8. 39 (1H, m).

融点：65-66°C

化合物 9 7

2-[5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-
ピリジン

(E)-3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-2-プロペナールN-(2-
ピリジニル)ヒドラゾンより化合物 8 と同様の方法で表題化合物を得た (14.
2%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.70 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.49 (1H, d, J=2.0Hz), 6.73 (1H, d, J=2.0Hz), 6.81-6.87 (2H, m), 7.22-7.26 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=8.3Hz), 7.73-7.78 (2H, m), 8.43-8.44 (1H, m).

融点 : 84-85°C

実施例 3 4, 5-ビス(ベンジルオキシ)-2-(1, 3-ジフェニル-4-エトキシカルボニル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン(化合物 12)の製造

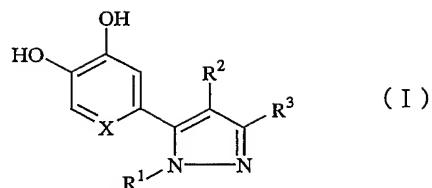
エチル (Z)-2-ベンゾイル-3-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)-2-ピリジニル]-2-プロペノエート 1.29 g (2.6 mmol) をN, N'-ジメチルホルムアルデヒド 6 mL、酢酸 3 mL に溶解し、フェニルヒドラジン 0.5 mL を加えて室温下、12 時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルエステルに溶解し、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン : 酢酸エチルエステル 5 : 1) で精製し、表題化合物を油状物として 1.41 g (93.0%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.99 (3H, t, J=7.3Hz), 4.10 (2H, q, J=7.3Hz), 5.23 (2H, s), 5.26 (2H, s), 7.27-7.48 (20H, m), 7.57 (1H, s), 8.25 (1H, s).

実施例 4 ピラゾール化合物 (I) (R⁴=R⁵=水素原子) の製造

表 1 9 ~ 2 2 に示す化合物を製造した。

表 1 9



| 化合物番号 | X | R ¹ | R ² | R ³ | 収率 (%) |
|-------|----|----------------|----------------|----------------------------------|--------|
| 3 | N | Me | H | Ph | 80.3 |
| 5 | N | Ph | H | Ph | 65.5 |
| 9 | N | | H | Ph | 41.9 |
| 11 | N | | H | Ph | 52.3 |
| 13 | N | Ph | COOEt | Ph | 35.0 |
| 19 | CH | Ph | H | Ph | 68.7 |
| 22 | CH | Ph | H | | 89.1 |
| 24 | CH | | H | Ph | 76.0 |
| 26 | CH | | H | | 68.1 |
| 29 | CH | | H | | 51.8 |
| 31 | CH | | H | | 46.3 |
| 33 | CH | | H | | 72.2 |
| 35 | CH | | H | | 86.2 |
| 37 | CH | | H | | 64.3 |
| 39 | CH | | H | | 52.0 |
| 41 | CH | | H | Me | 73.1 |
| 43 | CH | | H | n-C ₈ H ₁₇ | 50.0 |
| 46 | CH | | H | Ph | 62.5 |

表 20

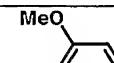
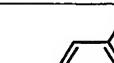
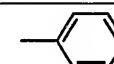
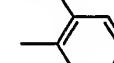
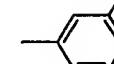
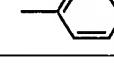
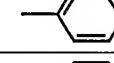
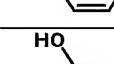
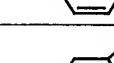
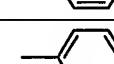
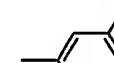
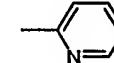
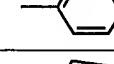
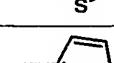
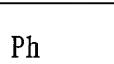
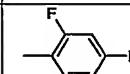
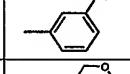
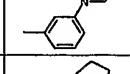
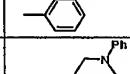
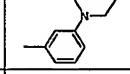
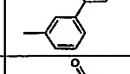
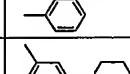
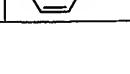
| 化合物番号 | X | R ¹ | R ² | R ³ | 収率 (%) |
|-------|----|---|----------------|--|--------|
| 51 | CH |  | H |  | 63.0 |
| 53 | CH |  | H |  | 88.0 |
| 55 | CH |  | H |  | 77.0 |
| 57 | CH |  | H |  | 53.0 |
| 59 | CH |  | H |  | 25.0 |
| 61 | CH |  | H |  | 76.0 |
| 63 | CH |  | H |  | 87.0 |
| 65 | CH |  | H |  | 54.0 |
| 66 | CH |  | H |  | 19.0 |
| 67 | CH |  | H |  | 18.0 |
| 68 | CH |  | H |  | 10.0 |
| 70 | CH |  | H |  | 74.6 |
| 72 | CH |  | H |  | 20.5 |
| 74 | CH |  | H |  | 10.8 |
| 76 | CH |  | H |  | 55.0 |
| 78 | CH |  | H |  | 35.0 |
| 80 | CH |  | H | Ph | 84.0 |

表 2 1

| 化合物番号 | X | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ |
|-------|----|---|----------------|--|----------------|----------------|
| 82 | CH | Bn | H | Ph | H | H |
| 84 | CH |  | H | Ph | H | H |
| 86 | CH |  | H | Ph | H | H |
| 88 | CH |  | H | Ph | H | H |
| 90 | CH |  | H | Ph | H | H |
| 92 | CH |  | H |  | H | H |
| 94 | CH |  | H | Ph | H | Me |
| 96 | CH |  | H | Ph | Me | H |
| 98 | CH |  | H | H | H | H |
| 101 | CH |  | COOH | Ph | H | H |
| 103 | CH |  | H | Ph | H | H |
| 104 | CH |  | H | Ph | H | H |
| 106 | CH |  | H | Ph | H | H |
| 108 | CH |  | H |  | H | H |
| 110 | CH |  | H |  | H | H |
| 113 | CH |  | H |  | H | H |
| 115 | CH |  | H |  | H | H |
| 117 | CH |  | H |  | H | H |
| 119 | CH |  | H |  | H | H |
| 122 | CH |  | H |  | H | H |
| 124 | CH |  | H |  | H | H |

化合物 3

6-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,4-ピリジンジオール

4,5-ビス(ベンジルオキシ)-2-(1-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン(化合物2)0.15g(0.33mmol)をエタノール40mLに溶解し、10%(w/v)パラジウム炭素0.05gを加え、2.0気圧下、2時間水素添加した。反応終了後、触媒を濾去し濾液を濃縮し残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロフォルム:メタノール100:1)で精製し表題化合物を0.07g(80.3%)得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 4.06(3H, s), 6.96(1H, s), 7.03(1H, brs), 7.30(1H, t, J=7.3Hz), 7.41(2H, br t, J=7.3Hz), 7.77-7.85(2H, m), 7.96(1H, brs).

融点: 283-285°C

化合物5

6-(1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-3,4-ピリジンジオール

4,5-ビス(ベンジルオキシ)-2-(1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン(化合物4)より化合物3と同様の方法で表題化合物を得た(65.5%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 6.60(1H, brs), 7.16(1H, s), 7.30-7.50(8H, m), 7.74(1H, brs), 7.87-7.95(1H, m).

融点: 277-279°C

化合物9

6-[1-(4-フロロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]-3,4-ピリジンジオール

4,5-ビス(ベンジルオキシ)-2-[1-(4-フロロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]ピリジン(化合物8)より化合物3と同様の方法で表題化合物を得た(41.9%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6. 68 (1H, brs), 7. 17 (1H, s), 7. 27 (2H, t, J=8. 8Hz), 7. 30-7. 44 (3H, m), 7. 45 (2H, t, J=8. 8Hz), 7. 75 (1H, br s), 7. 85-7. 95 (2H, m).

融点 : 282-284°C

化合物 1 1

6 - [3-フェニル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3, 4-ピリジンジオール

ベンジル 4-ベンジルオキシ-6 - [3-フェニル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-3-ピリジニルエーテル (化合物 1 0)

より化合物 3 と同様の方法で表題化合物を得た (52. 3%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6. 88 (1H, s), 7. 00 (1H, s), 7. 39-7. 52 (5H, m), 7. 88-7. 90 (2H, m), 7. 99-8. 03 (1H, m), 8. 10-8. 12 (1H, m), 8. 46-8. 47 (1H, m), 13. 65 (1H, brs).

融点 : 235-237°C

化合物 1 3

エチル 5 - (4, 5-ジヒドロキシ-2-ピリジニル)-1, 3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート

4, 5-ビス (ベンジルオキシ)-2-(1, 3-ジフェニル-4-エトキシカルボニル-1H-ピラゾール-5-イル) ピリジン (化合物 1 2) より化合物 3 と同様の方法で表題化合物を得た (35. 0%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0. 89 (3H, t, J=7. 4Hz), 4. 10 (2H, q, J=7. 3Hz), 7. 21-7. 42 (10H, m), 7. 46 (1H, s), 7. 54 (1H, s).

融点 : 127-129°C

化合物 1 9

4 - (1, 3-ジフェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-1, 2-ベンゼンジオール

5 - [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル]-1, 3-ジフェニル-1H-ピラゾール (化合物 1 8) より化合物 3 と同様の方法で表題化合物を得た

(68.7%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.56 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 6.67 (1H, d, J=2.0Hz), 6.71 (1H, d, J=8.3Hz), 6.95 (1H, s), 7.28-7.49 (8H, m), 7.85-7.94 (2H, m), 8.97 (1H, s), 9.12 (1H, s).

融点：182-183°C

化合物22

4-[3-(4-フロロフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1-フェニル-3-(4-フロロフェニル)-1H-ピラゾール(化合物21)より化合物3と同様の方法で表題化合物をアモルファスとして得た(89.1%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.56 (1H, dd, J=2.4, 8.3Hz), 6.68 (1H, d, J=2.4Hz), 6.72 (1H, d, J=7.8Hz), 6.95 (1H, s), 7.24-7.44 (7H, m), 7.92-7.95 (2H, m), 8.99 (1H, s), 9.12 (1H, s).

化合物24

4-[1-(4-フロロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(4-フロロフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール(化合物23)より化合物3と同様の方法で表題化合物を得た(76.0%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.57 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 6.60-6.78 (2H, m), 6.95 (1H, s), 7.20-7.50 (7H, m), 7.89 (2H, d, J=7.3Hz), 8.99 (1H, s), 9.13 (1H, s).

融点：198-200°C

化合物26

4-[1,3-ビス(4-フロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1, 3-ビス(4-フロロフェニル)-1H-ピラゾール(化合物25)より化合物3と同様の方法で表題化合物を得た(68.1%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 6.57(1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 6.67(1H, d, J=2.0Hz), 6.73(1H, d, J=7.8Hz), 6.95(1H, s), 7.20-7.44(6H, m), 7.88-7.98(2H, m), 9.01(1H, br s), 9.15(1H, br s).

融点: 193-194°C

化合物29

4-[1-(4-フロロフェニル)-3-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1, 2-ベンゼンジオール

2-[5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)]-1-(4-フロロフェニル)-1H-ピラゾール-3-イル]ピリジン(化合物28)より化合物3と同様の方法で表題化合物を得た(51.8%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 6.58(1H, dd, J=2.0, 7.8Hz), 6.66(1H, d, J=2.0Hz), 6.73(1H, d, J=7.8Hz), 7.00(1H, s), 7.20-7.45(5H, m), 7.85(1H, dt, J=1.5, 7.8Hz), 8.00(1H, d, J=7.8Hz), 8.58-8.66(1H, m), 9.01(1H, brs), 9.15(1H, brs).

融点: 128-134°C

化合物31

4-[1-(2, 4-ジフロロフェニル)-3-(4-フロロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1, 2-ベンゼンジオール

5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(2, 4-ジフロロフェニル)-3-(4-フロロフェニル)-1H-ピラゾール(化合物30)より化合物3と同様の方法で表題化合物を得た(46.3%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 6.55(1H, dd, J=2.4, 8.3Hz), 6.65(1H, d, J=2.4Hz), 6.70(1H, d, J=7.8Hz), 7.01(1H, s), 7.23-7.28(3H, m), 7.40-7.45(1H, m), 7.63-7.68(1H, m), 7.90-7.94(2H, m), 8.99(1H, s), 9.13(1H, s).

融点：193-195°C

化合物3 3

4- { 3- (4-フロロフェニル) - 1- [4- (トリフロロメトキシ) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1, 2-ベンゼンジオール
5- [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] - 1- (4-トリフロロメトキシフェニル) - 3- (4-フロロフェニル) - 1H-ピラゾール (化合物3 2) より化合物3と同様の方法で表題化合物を得た (72. 2%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.57 (1H, dd, J=2.4, 7.8Hz), 6.68 (1H, d, J=2.4Hz), 6.74 (1H, d, J=8.3Hz), 6.98 (1H, s), 7.27 (2H, t, J=8.8Hz), 7.41-7.47 (4H, m), 7.92-7.96 (2H, m), 9.03 (1H, s), 9.17 (1H, s).

融点：155-156°C

化合物3 5

4- { 3- (2-ピリジニル) - 1- [4- (トリフロロメトキシ) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1, 2-ベンゼンジオール
2- [5- [3, 4-ビス (ベンジルオキシ)] - 1- (4-トリフロロメトキシフェニル) - 1H-ピラゾール-3-イル] ピリジン (化合物3 4) より化合物3と同様の方法で表題化合物をアモルファスとして得た (86. 2%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.59 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 6.67 (1H, d, J=2.0Hz), 6.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.01 (1H, s), 7.34-7.38 (1H, m), 7.43-7.50 (4H, m), 7.86-7.88 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=7.8Hz), 8.63 (1H, d, J=3.9Hz), 9.03 (1H, s), 9.17 (1H, s).

化合物3 7

4- { 3- (4-フロロフェニル) - 1- [4- (トリフロロメチル) フェニル] - 1H-ピラゾール-5-イル} - 1, 2-ベンゼンジオール
5- [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] - 1- (4-トリフロロメチルフェニル) - 3- (4-フロロフェニル) - 1H-ピラゾール (化合物3 6) より化合物3と同様の方法で表題化合物を得た (64. 3%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6. 60 (1H, dd, J=2. 0, 7. 8Hz), 6. 68 (1H, d, J=2. 0Hz), 6. 76 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 02 (1H, s), 7. 28 (2H, t, J=8. 8Hz), 7. 56 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 80 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 94-7. 98 (2H, m), 9. 07 (1H, brs), 9. 19 (1H, brs).

融点 : 172-173°C

化合物3 9

4 - [1 - [4 - (tert-ブチル) フェニル] - 3 - (4 - フロロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 1, 2 - ベンゼンジオール
 5 - [3, 4 - ビス (ベンジルオキシ) フェニル] - 1 - (4 - t - ブチルフェニル) - 3 - (4 - フロロフェニル) - 1 H - ピラゾール (化合物3 8) より
 化合物3と同様の方法で表題化合物を得た (52. 0%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 30 (9H, s), 6. 55-6. 57 (1H, s), 6. 68-6. 72 (1H, s), 6. 91 (1H, s), 7. 23-7. 27 (6H, m), 7. 43 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 90-7. 93 (2H, m), 8. 97 (1H, br s), 9. 12 (1H, br s).

融点 : 204-206°C

化合物4 1

4 - [3 - メチル - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル] - 1, 2 - ベンゼンジオール
 2 - {5 - [3, 4 - ビス (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル} ピリジン (化合物4 0) より化合物3と同様の方法で
 表題化合物を得た (73. 1%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 24 (3H, s), 6. 27 (1H, s), 6. 43-6. 46 (1H, m), 7. 33-7. 36 (1H, m), 7. 49 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 89-7. 94 (1H, m), 8. 32-8. 33 (1H, m), 8. 84 (1H, s), 8. 96 (1H, s).

融点 : 228-231°C

化合物4 3

4 - [3 - オクチル - 1 - (2 - ピリジニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イ

ル] - 1, 2-ベンゼンジオール

2 - {5 - [3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル] - 3-オクチル-1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン(化合物42)より化合物3と同様の方法で表題化合物を得た(50.0%)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 0.88(3H, t, J=6.4Hz), 1.27(8H, m), 1.61-1.63(4H, m), 2.62(2H, t, J=7.8Hz), 6.17(1H, s), 6.37-6.38(1H, m), 6.64-6.72(2H, m), 7.20-7.26(2H, m), 7.69-7.73(1H, m), 8.32-8.33(1H, m).

融点: 124-125°C

化合物46

4 - [3-フェニル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル] - 1, 2-ベンゼンジオール

2 - {5 - [3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル] - 3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン(化合物45)より化合物3と同様の方法で表題化合物を得た(62.5%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 6.56(1H, dd, J=7.8, 2.0Hz), 6.67(1H, d, J=2.0Hz), 6.70(1H, d, J=8.3Hz), 6.99(1H, s), 7.30-7.40(1H, m), 7.40-7.50(3H, m), 7.62(1H, d, J=8.3Hz), 7.98(1H, ddd, J=7.8, 7.8, 2.0Hz), 7.90-8.00(2H, m), 8.41(1H, dd, 4.9, 1.5Hz), 8.92(1H, brs), 9.06(1H, brs).

融点: 212-214°C

化合物51

4 - [3 - (2-メトキシフェニル) - 1 - (2-ピリジニル) - 1H-ピラゾール-5-イル] - 1, 2-ベンゼンジオール

2 - {5 - [3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル] - 3 - (2-メトキシフェニル) - 1H-ピラゾール-1-イル} ピリジン(化合物50)より化合物3と同様の方法で表題化合物を得た(63.0%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 3.90(3H, s), 5.62(1H, d, J=8.3Hz), 6.65-6.69(2H, m), 6.

9.1 (1H, s), 7.01 (1H, t, J=7.8Hz), 7.13 (1H, d, J=8.3Hz), 7.33-7.42 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=7.8Hz), 7.93-7.99 (2H, m), 8.40 (1H, d, J=4.9Hz), 8.90 (1H, s), 9.01 (1H, s).

融点：206-208°C

化合物5 3

4-[3-(3-メトキシフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

2-{5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(3-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン(化合物5 2)より化合物3と同様の方法で表題化合物を得た(88.0%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.82 (3H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 6.65 (1H, d, J=1.7Hz), 6.68 (1H, d, J=8.3Hz), 6.92 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 6.99 (1H, s), 7.35 (1H, t, J=7.8Hz), 7.41-7.50 (3H, m), 7.60 (1H, d, J=7.8Hz), 7.98 (1H, dd, J=2.0, 7.8Hz), 8.40 (1H, td, J=1.0, 4.9Hz), 8.89 (1H, brs), 9.04 (1H, brs).

融点：211-214°C

化合物5 5

4-[3-(4-メトキシフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

2-{5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(4-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン(化合物5 4)より化合物3と同様の方法で表題化合物を得た(77.0%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.84 (3H, s), 6.62-6.83 (3H, m), 6.94 (2H, d, J=8.3Hz), 7.20-7.23 (1H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.17 (1H, t, J=6.4Hz), 7.85 (2H, d, J=8.3Hz), 8.45 (1H, d, J=3.9Hz).

融点：205-209°C

化合物7 2

4-[1, 3-ジ(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1, 2-ベンゼンジオール

2-[5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-3-イル]ピリジン(化合物71)より化合物3と同様の方法で表題化合物を得た(20.5%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 7.22(1H, s), 7.49-7.52(3H, m), 7.58(1H, s), 7.84(1H, t, J=7.2Hz), 8.00(1H, dt, J=1.4, 7.8Hz), 8.27(1H, d, J=7.8Hz), 8.38(1H, t, J=7.8Hz), 8.75(1H, s, J=4.3Hz), 8.89(1H, d, J=8.7Hz), 9.65(1H, d, J=7.3Hz).

融点: >300°C

化合物74

4-[3-(4'-フロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1, 2-ベンゼンジオール

2-{5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(4'-フロロ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン(化合物73)より化合物3と同様の方法で表題化合物を得た(10.8%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 6.56(1H, dd, J=7.8, 2.0Hz), 6.66(1H, d, J=2.0Hz), 6.68(1H, d, J=8.3Hz), 7.04(1H, s), 7.28-7.32(2H, m), 7.42-7.45(1H, m), 7.63(1H, d, J=8.3Hz), 7.73-7.79(4H, m), 7.97-8.02(3H, m), 8.41-8.42(1H, m), 8.91(1H, br s), 9.06(1H, br s).

融点: 249-251°C

化合物80

4-[1-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]-1, 2-ベンゼンジオール

2-{5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-1-イル}-1, 3-ベンゾチアゾール(化合物7

9) より化合物3と同様の方法で表題化合物を得た(84.0%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 6.81(1H, d, J=8.3Hz), 6.90(1H, dd, J=2.0, 7.8Hz), 6.99(1H, d, J=2.0Hz), 7.17(1H, s), 7.41-7.53(5H, m), 7.74(1H, d, J=7.8Hz), 7.97(2H, d, J=7.3Hz), 8.10(1H, d, J=7.8Hz), 9.13(1H, s), 9.31(1H, s).

融点: 197-199°C

化合物57

4-[3-(2-クロロフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

2-{5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(2-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン(化合物54)0.22g(0.4mmol)を塩化メチレン10mLに溶解し、室温下、ボロントリブロミド・メチルスルフドコンプレックス1.39g(4.4mmol)を加え12時間攪拌した。反応終了後、反応物に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウムでpH約6.0としクロロフォルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去した。残渣をシカゲルクロマトグラフィー(クロロフォルム:メタノール100:1)で精製し、表題化合物を0.038g(53.0%)得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 6.51-6.69(3H, m), 7.07(1H, s), 7.31-7.53(3H, m), 7.62(1H, d, J=7.8Hz), 7.88(1H, d, J=7.8Hz), 7.95-8.01(2H, m), 8.41(1H, d, J=2.0Hz), 8.91(1H, brs), 9.06(1H, brs).

融点: 228-231°C

化合物59

4-[3-(3-クロロフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

2-{5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(3-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン(化合物58)より化合物57と同様の方法で表題化合物を得た(25.0%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6. 54 (1H, d, J=7. 3Hz), 6. 66-6. 69 (2H, m), 6. 93 (1H, s), 7. 43-7. 45 (3H, m), 7. 56 (1H, d, J=5. 4Hz), 7. 63 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 88 (1H, d, J=4. 8Hz), 7. 99 (1H, t, J=7. 3Hz), 8. 41 (1H, d, J=2. 4Hz), 8. 91 (1H, brs), 9. 06 (1H, brs).

融点：224-227°C

化合物 6 1

4-[3-(4-クロロフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

2-{5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン(化合物60)より化合物57と同様の方法で表題化合物を得た(76.0%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6. 54 (1H, dd, J=2. 0, 8. 3Hz), 6. 64 (1H, d, J=2. 0Hz), 6. 68 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 01 (1H, s), 7. 43 (1H, dd, J=4. 9, 6. 8Hz), 7. 50 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 60 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 93 (2H, d, J=8. 3Hz), 7. 98 (td, J=1. 5, 7. 8Hz), 8. 40 (1H, d, J=3. 4Hz), 8. 90 (1H, brs), 9. 06 (1H, brs).

融点：235-237°C

化合物 6 3

4-[3-(3-ニトロフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

2-{5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(3-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン(化合物62)より化合物57と同様の方法で表題化合物を得た(87.0%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6. 65-6. 70 (2H, m), 7. 21 (1H, s), 7. 46 (1H, dd, J=5. 4, 7. 3Hz), 7. 64 (1H, d, J=7. 3Hz), 7. 76 (1H, t, J=8. 3Hz), 8. 01 (1H, t, J=7. 3Hz), 8. 21 (1H, d, J=7. 8Hz), 8. 36 (1H, d, J=7. 8Hz), 8. 44 (1H, d, J=3. 4Hz), 8. 69 (1H, bs), 8. 92 (1H, brs), 9. 09 (1H, brs).

融点：225-227°C

化合物 6 5

4-[3-(4-ニトロフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

2-{5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(4-ニトロフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン(化合物 6 4)より化合物 5 7 と同様の方法で表題化合物を得た(54.0%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 6.54(1H, dd, J=2.44, 8.3Hz), 6.65(1H, d, J=2.0Hz), 6.69(1H, d, J=8.3Hz), 7.20(1H, s), 7.47(1H, dd, J=4.9, 7.3Hz), 7.62(1H, d, J=7.8Hz), 8.01(1H, td, J=2.0, 7.8Hz), 8.19(2H, d, J=8.8Hz), 8.31(2H, d, J=9.3Hz), 8.44(1H, dd, J=1.0, 4.9Hz), 8.95(1H, brs), 9.10(1H, brs).

融点: 197-210°C

化合物 6 6

4-[3-(2-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

2-{5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(2-メトキシフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン(化合物 5 0)より化合物 5 7 と同様の方法で表題化合物を得た(%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 3.90(3H, s), 5.62(1H, d, J=8.3Hz), 6.65-6.69(2H, m), 6.91(1H, s), 7.01(1H, t, J=7.8Hz), 7.13(1H, d, J=8.3Hz), 7.33-7.42(2H, m), 7.61(1H, d, J=7.8Hz), 7.93-7.99(2H, m), 8.40(1H, d, J=4.9Hz), 8.90(1H, s), 9.01(1H, s).

融点: 137-140°C

化合物 6 7

4-[3-(3-ヒドロキシフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

2-{5-[3,4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(3-メトキ

シフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル} ピリジン (化合物 5 2) より化合物 5 7 と同様の方法で表題化合物を得た (18.0%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.54 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 6.63 (1H, d, J=2.0Hz), 6.67 (1H, d, J=8.3Hz), 6.75 (1H, dd, J=2.0, 6.8Hz), 6.87 (1H, s), 7.20-7.24 (1H, m), 7.30-7.32 (2H, m), 7.41 (1H, dd, J=4.9, 7.3Hz), 7.59 (1H, d, J=8.3Hz), 7.95-8.00 (1H, m), 8.39 (1H, d, J=3.4Hz), 8.89 (1H, s), 9.03 (1H, s), 9.39 (1H, s).

融点 : 228-232°C

化合物 6 8

4 - [3 - (4-ヒドロキシフェニル) - 1 - (2-ピリジニル) - 1 H-ピラゾール-5-イル] - 1, 2-ベンゼンジオール

2 - {5 - [3, 4-ビス (ベンジルオキシ) フェニル] - 3 - (4-メトキシフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル} ピリジン (化合物 5 4) より化合物 5 7 と同様の方法で表題化合物を得た (10.0%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.52 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 6.62 (1H, d, J=2.0Hz), 6.67 (1H, d, J=8.3Hz), 6.81-6.83 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J=4.9, 7.3Hz), 7.58 (1H, d, J=7.8Hz), 7.71 (1H, d, J=8.8Hz), 7.94-7.98 (1H, m), 8.37 (1H, d, J=2.9Hz), 8.87 (1H, s), 9.01 (1H, s), 9.49 (1H, s).

融点 : 159-159.5°C

化合物 7 0

4 - [3 - (3, 4-ジヒドロキシフェニル) - 1 - (2-ピリジニル) - 1 H-ピラゾール-5-イル] - 1, 2-ベンゼンジオール

2 - [3, 5-ビス (3, 4-ジメトキシフェニル) - 1 H-ピラゾール-1-イル] ピリジン (化合物 6 7) 0.21 g (0.5mmol) を塩化メチレン 5 mL に溶解し、0°Cで、ボロントリブロミド (1 M 塩化メチレン溶液) 2.5 mL (2.5mmol) を加え、0°Cから室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応物を氷水中にあけ析出した結晶を濾取し、酢酸エチルエステル、エタノールで順次洗

浄後、乾燥し表題化合物を 0. 14 g (74. 6 %) 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6. 52 (1H, dd, J=2. 0, 7. 8Hz), 6. 62 (1H, d, J=2. 0Hz), 6. 67 (1H, d, J=8. 3Hz), 6. 75 (1H, s), 6. 78 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 16 (1H, dd, J=2. 0, 8. 3Hz), 7. 32 (1H, d, J=2. 0Hz), 7. 37-7. 41 (1H, m), 7. 57 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 96 (1H, dd, J=2. 0, 7. 8Hz), 8. 37-8. 38 (1H, m).

融点 : 255-260°C

化合物 7 6

4-[1-(2-ピリジニル)-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1, 2-ベンゼンジオール

2-{5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(2-チエニル)-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン(化合物 7 5)より化合物 5 7 と同様の方法で表題化合物を得た(55. 0 %)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6. 52 (1H, dd, J=1. 95, 8. 3Hz), 6. 23 (1H, d, J=2. 0Hz), 6. 67 (1H, d, J=8. 3Hz), 6. 88 (1H, s), 7. 13 (1H, t, J=4. 9Hz), 7. 42 (1H, dd, J=4. 9, 6. 8Hz), 7. 51-7. 56 (3H, m), 7. 97 (1H, td, J=1. 47, 7. 33Hz), 8. 41 (1H, d, J=3. 41Hz), 8. 91 (1H, s), 9. 06 (1H, s).

融点 : 218-219°C

化合物 7 8

4-[1-(2-ピリジニル)-3-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1, 2-ベンゼンジオール

2-{5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(3-チエニル)-1H-ピラゾール-1-イル}ピリジン(化合物 7 7)より化合物 5 7 と同様の方法で表題化合物を得た(35. 0 %)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3. 90 (3H, s), 5. 62 (1H, d, J=8. 3Hz), 6. 65-6. 69 (2H, m), 6. 91 (1H, s), 7. 01 (1H, t, J=7. 8Hz), 7. 13 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 33-7. 42 (2H, m), 7. 61 (1H, d, J=7. 8Hz), 7. 93-7. 99 (2H, m), 8. 40 (1H, d, J=4. 9Hz), 8. 90 (1H, s), 9. 01 (1

H, s).

融点：190-195°C

化合物 8 2

4- (1-ベンジル-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) -1, 2-ベンゼンジオール

化合物 8 1 より化合物 7 0 と同様の方法で得た (87.0%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 5.37 (2H, s), 6.70-6.83 (4H, m), 7.05 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.21-7.31 (4H, m), 7.37-7.41 (2H, m), 7.82 (2H, d, J=7.3Hz), 9.05 (1H, s), 9.18 (1H, s).

融点：200-202°C

化合物 8 4

4- [1- (3-メトキシフェニル) -3-フェニル] -1H-ピラゾール-5-イル-1, 2-ベンゼンジオール

化合物 8 3 より化合物 3 と同様の方法で得た (38.0%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.71 (3H, s), 6.58 (1H, dd, J=1.9, 8.3Hz), 6.70 (2H, m), 6.87-6.94 (4H, m), 7.29-7.36 (2H, m), 7.43 (2H, t, J=7.8Hz), 7.90 (2H, m), 8.97 (1H, s), 9.11 (1H, s).

融点：185-187°C

化合物 8 6

4- [1- (4-メトキシフェニル) -3-フェニル] -1H-ピラゾール-5-イル-1, 2-ベンゼンジオール

化合物 8 5 より化合物 3 と同様の方法で得た (55.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.78 (3H, s), 6.55 (1H, dd, J=1.95, 7.81Hz), 6.66-6.71 (2H, m), 6.90 (1H, s), 6.97 (2H, sd, J=9.3Hz), 7.25 (2H, d, J=8.8Hz), 7.327-44 (3H, m), 7.87 (2H, d, J=8.3Hz), 8.95 (1H, s), 9.09 (1H, s).

融点：214-216°C

化合物 8 8

4-[3-フェニル-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

化合物 8 7 より化合物 3 と同様の方法で得た (69.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.72 (2H, bs), 6.62-6.77 (3H, m), 6.70 (1H, s), 7.36-7.47 (5H, m), 7.56 (2H, d, J=8.8Hz), 7.87 (2H, d, J=8.3Hz).

融点 : 179-182°C

化合物 9 0

4-[3-フェニル-1-[4-(トリフルオロメチル)-2-ピリミジニル]-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

化合物 8 9 より化合物 3 と同様の方法で得た (69.0%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.56-6.71 (3H, m), 7.09 (1H, s), 7.38-7.49 (3H, m), 7.95 (2H, d, J=6.8Hz), 8.03 (1H, d, J=4.9Hz), 8.91 (1H, s), 9.07 (1H, s), 9.21 (1H, d, J=4.9Hz).

融点 : 107-113°C

化合物 9 2

4-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

化合物 9 1 より化合物 3 と同様の方法で得た (38.0%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.53 (1H, d, J=7.8Hz), 6.63 (1H, bs), 6.67 (1H, d, J=8.3Hz), 6.81 (1H, d, J=3.4Hz), 7.16-7.20 (1H, m), 7.33-7.38 (1H, m), 7.43-7.46 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=7.8Hz), 7.97-8.05 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.06 (1H, s).

融点 : 244-247°C

化合物 9 4

2-メトキシ-4-[3-フェニル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノール

化合物 9 3 より化合物 3 と同様の方法で得た (64.0%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.61 (3H, s), 6.70 (2H, dq, J=2.0, 8.3Hz), 6.80 (1H, d, J=1.5Hz), 7.11 (1H, s), 7.35-7.48 (4H, m), 7.67 (1H, d, J=7.8Hz), 7.92 (2H, d, J=8.8Hz), 8.01 (1H, dt, J=2.0, 7.8Hz), 8.42 (1H, dd, J=1.5, 4.9Hz), 9.25 (1H, s).

融点 : 117-119°C

化合物 9 6

2-メトキシ-5-[3-フェニル-1-(2-ピリジニル)-1-H-ピラゾール-5-イル]フェノール

化合物 9 5 より化合物 3 と同様の方法で得た (47.0%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.76 (3H, s), 6.67 (2H, m), 6.88 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.35-7.47 (4H, m), 7.66 (1H, d, J=7.8Hz), 7.92 (2H, d, J=7.3Hz), 8.00 (1H, dt, J=2.0, 7.8Hz), 8.40 (1H, m), 9.07 (1H, s).

融点 : 90-92°C

化合物 9 8

4-[1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

化合物 9 7 より化合物 7 0 と同様の方法で得た (39.5%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.45-6.48 (2H, m), 6.58 (1H, d, J=2.0Hz), 6.65 (1H, d, J=7.8Hz), 7.40 (1H, dd, J=4.9, 7.3Hz), 7.53 (1H, d, J=7.8Hz), 7.68 (1H, d, J=2.0Hz), 7.96 (1H, dd, J=2.0, 7.3Hz), 8.37 (1H, dd, J=1.0, 4.9Hz), 8.86 (1H, s), 8.99 (1H, s).

融点 : 151-154°C

化合物 10 1

5-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-3-フェニル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシリックアシド

化合物 10 0 より化合物 3 と同様の方法で得た (69.0%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.49 (1H, m), 6.63 (1H, d, J=8.3Hz), 6.70 (1H, d, J=2.0Hz), 7.43 (4H, m), 7.51 (1H, d, J=7.8Hz), 7.70 (2H, dd, J=1.2, 8.3Hz), 7.94 (1H, dt, J=2.0, 7.8Hz), 8.39 (1H, m), 9.02 (1H, s), 9.14 (1H, s).

融点：223-226°C

化合物 103

4-[1-(5-ニトロ-2-ピリジニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

化合物 102 より化合物 70 と同様の方法で得た (58.0%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.63-6.88 (3H, m), 7.09 (1H, s), 7.38-7.50 (4H, m), 7.80-7.95 (3H, m), 8.74 (2H, dd, J=2.9, 8.8Hz), 8.94 (1H, s), 9.12 (2H, d, J=2.9Hz).

融点：122-125°C

化合物 104

4-[1-(5-アミノ-2-ピリジニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

化合物 103 より化合物 3 と同様の方法で得た (34.0%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 5.54 (2H, br), 6.52 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 6.64-6.67 (2H, m), 6.87 (1H, s), 7.02-7.05 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=8.3Hz), 7.30-7.33 (1H, m), 7.40-7.43 (2H, m), 7.74 (1H, d, J=2.5Hz), 7.85-7.87 (2H, m), 8.86 (1H, s), 9.00 (1H, s).

融点：134-137°C

化合物 106

4-[3-フェニル-1-(3-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

化合物 105 より化合物 70 と同様の方法で得た (24.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.58 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 6.68 (1H, d, J=2.4Hz), 6.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.01 (1H, s), 7.36-7.38 (1H, m), 7.43-7.50 (3H, m), 7.76-7.79 (1H, m), 7.91 (2H, d, J=7.3Hz), 8.54 (1H, s), 8.55 (1H, s), 9.04 (1H, brs), 9.18 (1H, brs).

融点：238-241°C

化合物 108

4-[3-(3-ブロモフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

化合物 107 より化合物 70 と同様の方法で得た (26.0%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.53 (1H, dd, J=2.0, 7.8Hz), 6.63 (1H, d, J=1.9Hz), 6.68 (1H, d, J=7.8Hz), 7.1 (1H, s), 7.40-7.46 (2H, m), 7.56 (1H, d, J=8.3Hz), 7.63 (1H, d, J=7.8Hz), 7.93 (1H, d, J=7.8Hz), 7.98-8.02 (1H, m), 8.1 (1H, s), 8.41 (1H, d, J=3.9Hz), 9.01 (1H, s), 9.17 (1H, s).

融点：206-210°C

化合物 110

4-[3-(3-モルホリノフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

化合物 109 より化合物 3 と同様の方法で得た (72.0%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.17 (4H, t, J=4.4Hz), 3.76 (4H, t, J=4.4Hz), 6.53 (1H, dd, J=1.9, 8.3Hz), 6.63 (1H, d, J=1.9Hz), 6.67 (1H, d, J=7.8Hz), 6.94 (1H, dd, J=1.9, 8.3Hz), 7.03 (1H, s), 7.27-7.46 (4H, m), 7.61 (1H, d, J=7.8Hz), 7.99 (1H, dt, J=1.9, 7.8Hz), 8.40-8.41 (1H, m), 8.99 (1H, s), 9.15 (1H, s).

融点：206-209°C

化合物 113

1,3-[5-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-3-イル]フェニル-2-ピロリジノン

化合物 112 より化合物 3 と同様の方法で得た (87.0%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.08 (2H, quint, J=7.4Hz), 2.52 (2H, t, J=8.3Hz), 3.91 (2H, t, J=6.8Hz), 6.54 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 6.63-6.69 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.42-7.46 (2H, m), 7.60-7.70 (3H, m), 8.00 (1H, dt, J=2.0, 8.3Hz), 8.13 (1H, s), 8.41-8.42 (1H, m), 9.00 (1H, s), 9.16 (1H, s).

融点 : 169-171°C

化合物 115

4-{5-[3-(4-フェニルピペラジン-1-イル)-フェニル]-2-ピリジン-2-イル-2H-ピラゾール-3-イル}-ベンゼン-1, 2-ジオール

化合物 114 より化合物 3 と同様の方法で得た (20.5%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.35-3.40 (8H, m), 6.58 (1H, d, J=2.0Hz), 6.67 (1H, s), 6.68-6.75 (2H, m), 6.89 (1H, t, J=7.3Hz), 6.91-7.01 (2H, m), 7.22-7.34 (6H, m), 7.41 (1H, d, J=8.3Hz), 7.56 (1H, brs), 7.73-7.77 (1H, m), 8.34-8.37 (1H, m).

融点 : 126-129°C

化合物 117

4-(5-ビフェニル-3-イル-2-ピリジン-2-イル-2H-ピラゾール-3-イル)-ベンゼン-1, 2-ジオール

化合物 116 より化合物 3 と同様の方法で得た (82.0%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.55 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 6.65-6.70 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.38-7.57 (5H, m), 7.64-7.67 (2H, m), 7.75-7.77 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=7.8Hz), 8.00 (1H, td, J=1.5, 7.8Hz), 8.18 (1H, s), 8.41-8.42 (1H, m), 9.00 (1H, s), 9.16 (1H, s).

融点 : 228-232°C

化合物 119

3-[5-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)-1-ピリジン-2-イル-1

H-ピラゾール-3-イル] -N, N-ジメチルベンズアミド

化合物118より化合物3と同様の方法で得た(97.0%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.94(3H, brs), 3.01(3H, brs), 6.54(1H, dd, J=2.0, 7.8Hz), 6.63(1H, d, J=2.0Hz), 6.66(1H, d, J=7.8Hz), 7.08(1H, s), 7.37(1H, d, J=7.8Hz), 7.43-7.46(1H, m), 7.50(1H, t, J=8.0Hz), 7.63(1H, d, J=7.8Hz), 7.91(1H, s), 7.96-8.02(2H, m), 8.40-8.42(1H, m), 9.00(1H, s), 9.16(1H, s).

融点: 125-128°C

化合物122

4-[3-(3-ピペリジノフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

化合物123より化合物3と同様の方法で得た(82.0%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.55-1.57(2H, m), 1.63-1.64(4H, m), 3.18-3.21(4H, m), 6.53(1H, dd, J=1.9, 8.3Hz), 6.63(1H, d, J=1.9Hz), 6.67(1H, d, J=8.3Hz), 6.92(1H, d, J=7.8Hz), 7.00(1H, s), 7.23-7.30(2H, m), 7.41-7.44(2H, m), 7.61(1H, d, J=7.8Hz), 7.98(1H, dt, J=1.9, 7.3Hz), 8.40-8.41(1H, m), 8.97(1H, s), 9.13(1H, s).

融点: 135-137°C

化合物124

4-[3-3-[(3-メトキシプロピル)アミノ]フェニル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール

化合物121より化合物3と同様の方法で得た(67.0%)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.79(2H, quint, J=6.4), 3.08-3.12(2H, m), 3.25(3H, s), 3.43(2H, t, J=6.4Hz), 5.65(1H, bs), 6.51-6.57(2H, m), 6.61(1H, d, J=2.0Hz), 6.67(1H, d, J=7.8Hz), 6.87(1H, s), 7.04-7.15(2H, m), 7.40-7.43(1H, m), 7.59(1H, d, J=8.3Hz), 7.99(1H, dt, J=1.9, 7.8Hz), 8.3

9-8.41 (1H, m), 8.98 (1H, s), 9.12 (1H, s).

融点: 123-126°C

実施例5 塩酸 6-(1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メトキシ-3-ピリジノール(化合物6)の製造

(E)-3-[4-メトキシ-5-(メトキシメトキシ)-2-ピリジニル]-1-フェニル-2-プロパン-1-オン 0.25 g (0.84 mmol) にフェニルヒドラジン 0.27 g (2.53 mmol)、エタノール 10 mL を加え 2 時間還流した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残渣にトルエン 10 mL、DDQ 0.29 g (1.27 mmol) を加え 80°C で 12 時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルエステルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロフォルム:ヘキサン 3:1)で精製した。得られた化合物にトリフロロ酢酸 5 mL を加え室温下、0.5 時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルエステルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロフォルム:ヘキサン 3:1)で精製した後、4 mol/L 塩酸-酢酸エチルエステルで塩酸塩とし、表題化合物を 0.074 g (21.1%) 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.80 (3H, s), 7.24 (1H, s), 7.39-7.50 (9H, m), 7.91-7.93 (2H, m), 8.14 (1H, s), 10.93 (1H, brs).

融点: 164-170°C

実施例6 塩酸 2-(1,3-ジフェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-メトキシ-4-[(4-メトキシベンジル) オキシ] ピリジン 0.20 g (4.3 mmol) に

酢酸 10 mL を加え 90°C で 2 時間攪拌した。氷冷後、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で中和しクロロフォルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒留去し

た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロフォルム：メタノール 100 : 2）で精製し、6-（1, 3-ジフェニル-1H-ピラゾール-5-イル）-4-メトキシ-3-ピリジノールを 0.15 g (98.0%) 得た。これを 4 mol/L 塩酸-酢酸エチルエステルで塩酸塩とし、表題化合物を 0.086 g (47.3%) 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.93 (3H, s), 7.00 (1H, s), 7.39-7.50 (9H, m), 7.92 (2H, d, J=8.0Hz), 8.22 (1H, s).

融点： 144-148°C

実施例 7 5- [4, 5-ビス（ベンジルオキシ）-2-ピリジニル] -1, 3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキシリックアシド（化合物 14）の製造

4, 5-ビス（ベンジルオキシ）-2-（1, 3-ジフェニル-4-エトキシカルボニル-1H-ピラゾール-5-イル）ピリジン（化合物 12）より実施例 4 の化合物 3 と同様の方法で表題化合物を得た (26.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.25 (2H, s), 5.33 (2H, s), 7.20-7.51 (20H, m), 8.03 (2H, s).

融点： 253-255°C

実施例 8 5-（4, 5-ジヒドロキシ-2-ピリジニル）-1, 3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキシリックアシド（化合物 15）の製造
エチル 5-（4, 5-ジヒドロキシ-2-ピリジニル）-1, 3-ジフェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート（化合物 13）0.26 g (0.65 mmol) をエタノール 5 mL に溶解し、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 2 mL を加え 12 時間攪拌した。反応終了後、反応液に 1 mol/L 塩酸加えて酸性とし析出した結晶を濾取し、表題化合物を 0.081 g (33.0%) 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.27-7.38 (12H, m), 7.74 (1H, s), 8.11 (1H, s).

融点： 188-190°C

実施例 9 6- [3-（3, 5-ジフロロ-4-ヒドロキシフェニル）-1-

フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]-4-メトキシ-3-ピリジノール
(化合物16) の製造

2-[3-(3, 5-ジフロロ-4-ベンジルオキシフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]-4-メトキシ-5-ベンジルオキシピリジンより実施例4の化合物3と同様の方法で表題化合物を得た(70.0%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.72 (3H, s), 7.03 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.31-7.55 (7H, m), 8.29 (1H, s), 9.66 (1H, s), 10.24 (1H, s).

融点: 143-145°C

実施例10 4-[5-(4, 5-ジメトキシ-2-ピリジニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル]-2, 6-ジフロロフェノール(化合物17)の製造

2-{3-[4-(ベンジルオキシ)-3, 5-ジフロロフェニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル}-4, 5-ジメトキシピリジンより実施例4の化合物3と同様の方法で表題化合物を得た(14.0%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.62 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.57 (1H, s), 6.70-6.71 (1H, m), 6.84 (1H, s), 7.34-7.42 (7H, m), 8.15 (1H, s).

融点: 220-223°C

実施例11 4-[3-(4-アミノフェニル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]-1, 2-ベンゼンジオール(化合物20)の製造

ベンジル2-(ベンジルオキシ)-4-[3-(4-ニトロフェニル)-1-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-5-イル]フェニルエーテル(製造31化合物)より実施例4の化合物3と同様の方法で表題化合物をアモルファスとして得た(24.2%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 5.19 (2H, br), 6.51-6.70 (6H, m), 7.28-7.41 (5H, m), 7.54 (2H, d, J=8.3Hz), 8.93 (1H, s), 9.06 (1H, s).

実施例12 2-(アセチルオキシ)-4-[3-フェニル-1-(2-ピリ

ジニル) - 1H-ピラゾール-5-イル] フェニルアセテート (化合物 49) の製造

4-[3-フェニル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール (化合物 46) を無水酢酸、酢酸ナトリウムでアセチル化し表題化合物を得た (62.0%)。

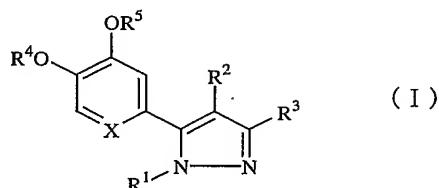
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.26 (3H, s), 2.30 (3H, s), 6.84 (1H, s), 7.16-7.26 (4H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.42-7.46 (2H, m), 7.67-7.69 (1H, m), 7.81 (1H, ddd, J=2.0, 7.8, 7.8 Hz), 7.92-7.94 (2H, m), 8.37-8.38 (1H, m).

融点 : 122-125°C

実施例 13 低級アルキレンジオキシ基を有するピラゾール化合物 (1) の製造

表 2 2 に示す化合物を製造した。

表 2 2



| 化合物番号 | X | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | 収率 (%) |
|-------|----|----------------|----------------|----------------------------------|--------------------|----------------|--------|
| 44 | CH | | H | n-C ₈ H ₁₇ | -CH ₂ - | | 71.0 |
| 48 | CH | | H | Ph | -CH ₂ - | | 96.6 |

化合物 44

2-[5-(1,3-ベンゼンジオキソール-5-イル)-3-オクチル-1H-ピラゾール-1-イル] ピリジン

4-[3-オクチル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール(化合物43) 75.0mg(0.21mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミド10mLに溶解し、炭酸セシウム0.10g(0.30mmol)、プロモクロロエタン0.04g(0.31mmol)を加え室温で、3時間攪拌した。反応終了後、反応液に水を加え酢酸エチルエステルで抽出し、水洗後、硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒留去した。残渣をヘキサン：酢酸エチルエステル(1:1)で再結し、表題化合物を油状物として0.055g(71.0%)得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.41(1H, d, J=4.9Hz), 7.69-7.73(1H, m), 7.37(1H, d, 7.8Hz), 7.18(1H, m), 6.70-6.75(3H, m), 6.27(1H, s), 5.97(2H, s), 2.71(2H, m, J=7.8Hz), 1.68-1.74(2H, m), 1.28-1.42(10H, m), 0.88(3H, t, J=6.8Hz).

化合物48

2-[5-(1,3-ベンゼンジオキソール-5-イル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン

4-[3-フェニル-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-5-イル]-1,2-ベンゼンジオール(化合物46)より化合物44と同様の方法で表題化合物を油状物として得た(96.6%)。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.42(1H, d, J=4.9Hz), 7.92(2H, d, J=7.3Hz), 7.77-7.81(1H, m), 7.58(1H, J=7.3Hz), 7.37-7.45(3H, m), 7.22-7.26(1H, m), 6.77-6.83(4H, m), 5.98(2H, s).

実施例14

化合物99

2-[5-(3,4-ビス-1-ベンジルオキシフェニル)-4-アイオド-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]-ピリジン

化合物451.64g(3.0mmol)、N-ヨードスクシンイミド1.48g(6.5mmol)、HCl 10.1mL、DMSO 12mLの混合物を室温下、1時間攪

拌した。反応終了後、析出した結晶を濾取し、水、ヘキサン-酢酸エチルエステルで順次洗浄後乾燥し、表題化合物を 1. 80 g (89.0%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.09 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.85-6.97 (3H, m), 7.16 (1H, m), 7.26-7.48 (14H, m), 7.67 (1H, dt, J=1.5, 7.8Hz), 7.92 (2H, dd, J=1.1, 8.3Hz), 8.33 (1H, dd, J=1.5, 4.5Hz).

融点：171-173°C

実施例 1 5

化合物 100

5-(3, 4-ビス-ベンジルオキシフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシリックアシド

化合物 99 0.34 g (0.5 mmol)、Pd(OAc)₂ 0.00248 g (0.011 mmol)、PPh₃ 0.0234 g (0.089 mmol)、KI 0.0851 g (0.5 mmol)、AcOK 0.198 g (2.0 mmol)、DMF 1.5 mL の混合物を一酸化炭素気流下、室温で 18 時間攪拌した。反応終了後、反応物に水、希塩酸を加え酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチルエステル 3:1 ~ 1:1) で精製し、表題化合物を 0.095 g (34.0%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5.06 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.86-6.87 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=1.5Hz), 7.19-7.44 (15H, m), 7.65 (1H, dt, J=2.0, 7.8Hz), 7.74-7.77 (2H, m), 8.36-8.37 (1H, m).

融点：201-203°C

実施例 1 6

化合物 102

2-[5-(3, 4-ビス-ベンジルオキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]-5-ニトロ-ピリジン

5-[3, 4-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-フェニル-1H-ピラゾール0.216g (0.5mmol)、よう化第一銅0.0116g (0.06mmol)、1, 10-フェナンスロリン0.0129g (0.07mmol)、炭酸セシウム0.36g (1.1mmol)、2-ブロモ-5-ニトロピリジン0.115g (0.56mmol)、1, 4-ジオキサン0.5mLの混合物をアルゴン気流下、100°Cで11時間攪拌した。反応終了後、不溶物を濾去し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル3:1)で精製し、表題化合物を0.13g (46.0%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.12 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.87-6.97 (3H, m), 7.22-7.50 (13H, m), 7.90-7.94 (3H, m), 8.45 (1H, dd, J=2.5, 8.8Hz), 8.85 (1H, d, J=2.4Hz).

融点: 139-143°C

実施例 17

化合物 105

3-[5-(3, 4-ジメトキシフェニル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル]ピリジン

3-(3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン0.11g (0.5mmol)、4-ブロモベラトロール0.217g (1mmol)、Pd(OAc)₂ 0.011g (0.05mmol)、BINAP 0.031g (0.05mmol)、炭酸セシウム0.326g (1mmol)、テトラn-ブチルアンモニウムブロミド0.177g (0.55mmol)、DMF 2.5mLの混合物をアルゴン気流下、130°Cで80時間攪拌した。反応終了後、反応物に水を加え、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチルエステル2:1)で精製し、表題化合物を0.073g (41.0%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.72 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.74 (1H, s), 6.82-6.83 (3H, m), 7.26-7.46 (4H, m), 7.74 (1H, d, J=8.3Hz), 7.91 (2H, d, J=7.3Hz), 8.54 (1H, dd, J=1.0, 4.9Hz), 8.68 (1H, d, J=2.4Hz).

融点：138-140°C

実施例 1 8

化合物 1 0 9

4-[3-[5-(3,4-ビスベンジルオキシフェニル)-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]フェニル]-モルホリン

化合物 1 0 7 0.59 g (1 mmol)、モルホリン 0.13 mL (1.5 mmol)、Pd₂(dba)₃ 0.093 g (0.1 mmol)、BINAP 0.195 g (0.3 mmol)、NaOtBu 0.274 g (2.85 mmol)、トルエン 5 mL の混合物を 110°C で 12 時間攪拌した。反応終了後、反応物に水を加え、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチルエステル 1 : 1) で精製し、表題化合物を 0.409 g (67.0%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.24 (4H, t, d=4.4Hz), 3.88 (4H, t, d=4.4Hz), 4.99 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.71 (1H, s), 6.84-6.92 (4H, m), 7.18-7.22 (1H, m), 7.29-7.70 (14H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 8.38-8.39 (1H, m).

融点：129-131°C

化合物 1 1 4

1-[3-[5-(3,4-ビスベンジルオキシフェニル)-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル]-フェニル]-4-フェニルピペラジン

化合物 1 0 9 と同様の方法で得た (76.2%)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.36-3.43 (8H, m), 5.00 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.8

8-6. 91 (4H, m), 6. 98-7. 01 (4H, m), 7. 20-7. 49 (15H, m), 7. 59 (1H, s), 7. 72-7. 76 (1H, m), 8. 39-8. 40 (1H, m).

融点：61-64°C

化合物 1 2 1

2 - [5 - (3, 4-ビスベンジルオキシフェニル) -3 - (3-ピペリジン-1-イル-フェニル) -ピラゾール-1-イル] -ピリジン

化合物 1 0 9 と同様の方法で淡黄色油状物として得た (76. 0 %)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1. 57-1. 61 (2H, m), 1. 70-1. 75 (4H, m), 3. 22 (4H, t, J=5. 4Hz), 4. 99 (2H, s), 5. 17 (2H, s), 6. 71 (1H, s), 6. 86-6. 94 (3H, m), 7. 18-7. 21 (1H, m), 7. 26-7. 52 (15H, m), 7. 73 (1H, dt, J=2. 0, 8. 2Hz), 8. 36-8. 38 (1H, m).

実施例 1 9

化合物 1 1 6

2 - [3-ビフェニル-4-イル-5 - (3, 4-ビスベンジルオキシフェニル) -ピラゾール-1-イル] -ピリジン

化合物 1 0 7 596. 1 mg (1. 00 mmol)、フェニルボラン酸 162. 5 mg (1. 33 mmol)、Pd (PPh₃)₄ 69. 5 mg (0. 06 mmol)、2 MN a₂CO₃ 9 mmol、トルエン 14 mL、エタノール 1 mL の混合物を 100°C で 18 時間攪拌した。反応終了後、反応物に水を加え、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチルエステル 1 : 1) で精製し、表題化合物を 0. 363 g (62. 0 %) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 5. 00 (2H, s), 5. 17 (2H, s), 6. 78 (1H, s), 6. 87-6. 92 (3H, m), 7. 20-7. 22 (1H, m), 7. 27-7. 51 (15H, m), 7. 56-7. 59 (1H, m), 7. 66-7. 68 (2H, m), 7. 74 (1H, dt, J=2. 0, 7. 8Hz), 7. 88-7. 91 (1H, m), 8. 14-8. 15 (1H, m), 8. 38-8. 40 (1H, m).

融点：114-115°C

実施例 2 0

化合物 1 1 1

2-[5-(3,4-ビス-ベンジルオキシフェニル)-3-(3-ヨウドフェニル)-1H-ピラゾール-1-イル]-ピリジン

化合物 1 0 7 0.589 g (1 mmol)、よう化第一銅 0.022 g (0.1 mmol)、NaI 0.303 g (2 mmol)、トランス-N, N-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン 0.0383 g (0.27 mmol)、1,4-ジオキサン 2 mL の混合物を 110°C で 12 時間攪拌した。反応終了後、反応物に水を加え、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール 100:1) で精製し、表題化合物を 0.553 g (87.0%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.99 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.84-6.90 (3H, m), 7.15 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.20-7.24 (1H, m), 7.28-7.39 (9H, m), 7.43-7.45 (2H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 7.84-7.87 (1H, m), 8.30 (1H, t, J=1.5 Hz), 8.39-8.41 (1H, m).

融点：123-124°C

実施例 2 1

化合物 1 1 2

1-3-[5-(3,4-ジベンジルオキシフェニル)-1-(2-ピリジニル)-1H-ピラジール-3-イル]フェニル-2-ピロリジノン

化合物 1 1 1 0.635 g (1 mmol)、2-ピロリジノン 0.085 mL (1.1 mmol)、CuI 0.0223 g (0.117 mmol)、トランス-N, N-ジメチル-1,2-シクロヘキサンジアミン 0.0316 g (0.22 mmol)、K₃PO₄ 0.447 g (2.0 mmol)、1,4-ジオキサン 1 mL の混合

物を 110℃で 12 時間攪拌した。反応終了後、反応物に水を加え、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル 1:3) で精製し、表題化合物を (90.0%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.18 (2H, quint J=7.3Hz), 2.63 (2H, t, J=7.8Hz), 3.95 (2H, t, J=7.3Hz), 4.99 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.76 (1H, s), 6.85-6.91 (3H, m), 7.20-7.23 (1H, m), 7.29-7.47 (12H, m), 7.69-7.75 (3H, m), 8.06 (1H, s), 8.38-8.40 (1H, m).

融点: 106-109℃

化合物 120

4-[5-(3-アミノフェニル)-2-ピリジン-2-イル-2H-ピラゾール-3-イル]-ベンゼン-1,2-ジオール

化合物 112 と同様の方法で {3-[5-(3,4-ビスベンジルオキシフェニル)-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル]-フェニル}-カルバミックアシドベンジルエステルを合成し、これを化合物 3 と同様の方法で還元して得た (55.0%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 5.13 (2H, brs), 6.51-6.56 (2H, m), 6.61 (1H, d, J=2.0Hz), 6.67 (1H, d, J=8.3Hz), 6.81 (1H, s), 7.01-7.09 (2H, m), 7.16 (1H, t, J=2.0Hz), 7.40-7.43 (1H, m), 7.59 (1H, d, J=7.8Hz), 7.98 (1H, dt, J=2.0, 7.8Hz), 8.38-8.40 (1H, m), 8.99 (1H, s), 9.13 (1H, m).

融点: 192-194℃

実施例 22

化合物 118

3-[5-(3,4-ビスベンジルオキシフェニル)-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル]-N, N-ジメチルベンズアミド

化合物 111 0.656 g (1.03 mmol)、Pd₂(dba)₃ 0.02

5.8 g (0.028 mmol)、POCl₃ 0.316 g (2.06 mmol)、DMF 1.0 mLの混合物をアルゴン気流下、110°Cで24時間攪拌した。反応終了後、反応物に水を加え、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチルエステル 1:3) で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として 0.418 g (70.0%) 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.01 (3H, brs), 3.13 (3H, brs), 4.99 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.75 (1H, s), 6.85-6.91 (3H, m), 7.20-7.23 (1H, m), 7.27-7.48 (13H, m), 7.73 (1H, dt, J=2.0, 8.3Hz), 7.95-7.98 (2H, m), 8.38-8.40 (1H, m).

実施例 23

化合物 123

{3-[5-(3,4-ビスベンジルオキシフェニル)-1-ピリジン-2-イル-1H-ピラゾール-3-イル]-フェニル}-(3-メトキシプロピル)-アミン

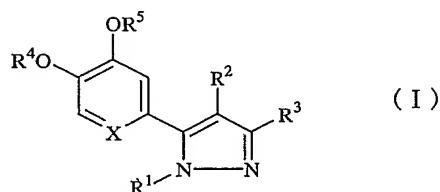
化合物 107 118.9 mg (2.02 mmol)、3-メトキシプロピルアミン 0.31 mL (3.0 mmol)、よう化第一銅 43.0 mg (0.26 mmol)、N, N'-ジエチルサリシルアミド 157.8 mg (0.82 mmol)、K₃PO₄ 855.2 mg (4.02 mmol)、1,4-ジオキサン 5.0 mL の混合物を 90°C で 24 時間攪拌した。反応終了後、反応物に水を加え、酢酸エチルエステルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチルエステル 1:1) で精製し、表題化合物を淡黄色油状物として 0.519 g (43.0%) 得た。

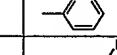
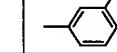
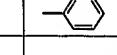
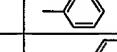
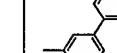
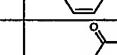
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.91 (2H, quintet, J=6.4Hz), 3.30 (2H, t, J=6.4Hz), 3.36 (3H, s), 3.52 (2H, t, J=6.4Hz), 4.00 (1H, brs), 4.99 (2H, s), 5.17

(2H, s), 6.59–6.69 (1H, m), 6.70 (1H, s), 6.84–6.90 (3H, m), 7.18–7.24 (3H, m), 7.27–7.38 (10H, m), 7.43–7.49 (2H, m), 7.70–7.74 (1H, m), 8.36–8.38 (1H, m).

実施例14～23で得られたピラゾール化合物（I）を表23に示す。

表 2 3



| 化合物番号 | X | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ |
|-------|----|---|----------------|--|----------------|----------------|
| 99 | CH |  | I | Ph | Bn | Bn |
| 100 | CH |  | COOH | Ph | Bn | Bn |
| 102 | CH |  | H | Ph | Bn | Bn |
| 105 | CH |  | H | Ph | Me | Me |
| 109 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 111 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 112 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 114 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 116 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 118 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 120 | CH |  | H |  | H | H |
| 121 | CH |  | H |  | Bn | Bn |
| 123 | CH |  | H |  | Bn | Bn |

実施例 24 抗真菌活性

抗真菌活性の測定(1) *Candida albicans* 及び *C. krusei* に対する *in vitro* 抗真菌活性の測定

NCCLS protocol M27-Aに従い以下の操作を行った。

被検化合物溶液：被検化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して最高 6.4 mg/mL の溶液とし、DMSO にて希釈して 2 倍希釈系列を作成した。それらの溶液を試験培地へ 1% (v/v) の割合で添加した。

試験培地：RPMI 1640 10.44 g を蒸留水 900 mL に溶解後、MOPS 緩衝剤 (0.165 M) を加えて溶解した。次に、5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液にて pH 7.0 に調整した後、蒸留水を加えて 1000 mL とし濾過滅菌して用いた。

接種菌液：*C. albicans* ATCC 90028 及び *C. krusei* ATCC 6258 を Sabouraud dextrose 寒天培地にて 35 °C で 24 時間培養後、同条件下で更に 1 回継代培養し、直径 1 mm 以上のコロニー 5 個を採取して 5 mL の滅菌生理食塩水に懸濁した。この懸濁液の透過度を McFarland 0.5 に調整した後、試験培地で 1000 倍希釈し接種菌液とした。

抗真菌活性測定：試験培地による検体の各濃度希釈液を 96 穴丸底マイクロプレートの各ウエルに 100 μL ずつ分注し、上記の接種菌液 100 μL を加え (最終菌濃度: 0.5~2.5 × 10³ cells/mL)、35 °C で 48 時間培養した。培養終了後、600 nm の吸光度を測定し、薬剤無添加対照と比較して 80% 以上菌の生育を抑制した最小薬剤濃度を MIC (μg/mL) とした。

(2) *Aspergillus* 属及び *Trichophyton* 属に対する *in vitro* 抗真菌活性の測定

NCCLS protocol M38-P に従い以下の操作を行った。

被検化合物溶液及び試験培地：前記、*C. albicans* 及び *C. krusei* に対する *in vitro* 抗真菌活性の測定法に準じた。

接種胞子液：*Aspergillus flavus* IFM 41935 及び *A. fumigatus* IFM

40808については、potato dextrose寒天培地にて27℃で7日間培養した後、0.05% (w/v) Tween 80 添加滅菌生理食塩水に胞子を浮遊し、cell strainer (孔径70 μm) を通過させた。これを 6.0×10^4 conidia/mLの濃度になるように試験培地を用いて調製した。なお、培地中に最終濃度が10% (w/v) となるようにalamar BlueTMを含有させた。Trichophyton mentagrophytes I F M 4 0 7 6 9 及び *T. rubrum* I F O 6 2 0 4 については、高塩培地(ネオペプトン0.1% (w/v)、グルコース0.2% (w/v)、硫酸マグネシウム・7水塩0.1% (w/v)、リン酸二水素カリウム0.1% (w/v)、寒天2.0% (w/v))にて27℃で14日間培養した後、0.05% (w/v) Tween 80 添加滅菌生理食塩水に胞子を浮遊し、cell strainerを通過させた。これを 2.0×10^5 conidia/mLの濃度になるように試験培地を用いて調製した。

抗真菌活性測定：試験培地による検体の各濃度希釈液を96穴丸底マイクロプレートの各ウエルに100 μLずつ分注し、上記の接種胞子液100 μLを加え、Aspergillus属真菌は35℃で48時間(最終胞子濃度: 3.0×10^4 conidia/mL)、Trichophyton属真菌は27℃で72時間(最終胞子濃度: 1.0×10^5 conidia/mL)培養した。培養終了後、Aspergillus属真菌については570 nmの吸光度(ref: 600nm)を測定し、またTrichophyton属真菌については目視で判定し、薬剤無添加対照と比較して50%以上菌の生育を抑制した最小薬剤濃度をMIC (μg/mL)とした。

表24に本発明化合物及び対照薬の抗真菌活性MIC (μg/mL) 測定結果を示す。

表24

| 化合物番号 | 抗真菌活性M I C (μg/mL) | | | | | |
|-------|--------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | C. alb | C. kru | A. fla | A. fum | T. men | T. rub |
| 43 | 2 | 0.5 | >64 | 2 | 2 | 2 |
| 46 | 1 | 0.5 | 4 | 1 | 1 | 1 |
| 67 | 0.5 | 0.5 | 2 | 1 | 0.5 | 0.5 |
| 72 | 1 | 1 | 4 | 2 | 1 | 1 |
| 110 | 0.5 | 0.5 | >64 | 8 | 0.5 | 0.5 |
| 113 | 0.5 | 0.5 | >64 | 16 | 0.25 | 0.5 |
| 115 | 4 | 0.5 | >64 | 64 | 0.5 | 1 |
| 119 | 0.5 | 0.5 | 64 | 32 | 0.5 | 0.5 |
| 120 | 0.5 | 0.25 | 16 | 16 | 0.5 | 0.5 |
| FLCZ | 0.25 | 32 | >64 | >64 | 16 | 8 |

表中の記号は以下に示す通りである。

C. alb : *Candida albicans* ATCC 90028

C. kru : *Candida C. krusei* ATCC 6258

A. fla : *Aspergillus flavus* IFM 41935

A. fum : *Aspergillus fumigatus* IFM 40808

T. men : *Trichophyton mentagrophytes* IFM 40769

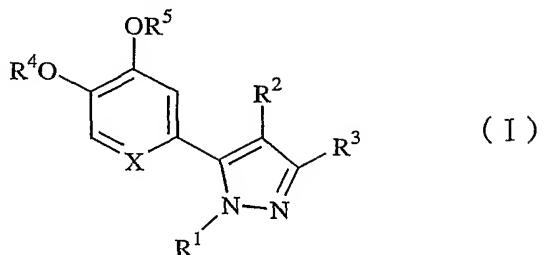
T. rub : *Trichophyton rubrum* IF0 6204

FLCZ : フルコナゾール

表から明らかなように、本発明化合物は、各深在性真菌症及び表在性真菌症の起因菌に対し優れた抗菌活性を示した。特に、アスペルギルスに対しては、対照薬であるフルコナゾールより格段に優れた抗菌活性が確認された。

請求の範囲

1. 次の一般式 (I)



(式中、R¹はアルキル基、アルケニル基、置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるビフェニル基又は置換基を有することもあるヘテロ芳香環基を示し；R³は水素原子、アルキル基、アルケニル基、置換基を有することもあるフェニル基、置換基を有することもあるビフェニル基又は置換基を有することもあるヘテロ芳香環基を示し；R²は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、-CH₂OH基又は-CH₂NR⁶R⁷基（R⁶及びR⁷は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基を示す。）を示し；R⁴及びR⁵は同一又は異なって水素原子、アシル基、低級アルキル基、シクロアルキル基又はフェニルアルキル基を示すか又はR⁴とR⁵が一緒になって二個の酸素原子と共に低級アルキレンジオキシ基を形成してもよく；Xはメチン基又は窒素原子を示す。)

で表わされるピラゾール化合物又はその塩

2. 請求項1記載のピラゾール化合物又はその塩を有効成分とする医薬。
3. 請求項1記載のピラゾール化合物又はその塩を有効成分とする抗真菌剤。
4. 請求項1記載のピラゾール化合物又はその塩及び薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。
5. 請求項1記載のピラゾール化合物又はその塩の医薬製造のための使用。

6. 医薬が抗真菌剤である請求項 5 記載の使用。
7. 請求項 1 記載のピラゾール化合物又はその塩の有効量を投与することを特徴とする真菌感染症の処置方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12856

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D231/12, 401/04, 401/14, 409/14, 417/04, 403/04, A61K31/415, 31/428, 31/4439, 31/444, 31/454, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/4545, A61P31/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D231/12, 401/04, 401/14, 409/14, 417/04, 403/04, A61K31/415, 31/428, 31/4439, 31/444, 31/454, 31/496, 31/506, 31/5377, 31/4545, A61P31/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

STN/CAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X A | WO 99/38829 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 05 August, 1999 (05.08.99), Compound Nos. Ia-330, Ia-334 & CA 2318368 A & AU 9919837 A & EP 1052238 A1 & BR 9908539 A & NZ 506101 A & NO 2000003706 A & US 6562817 B | 1,2,4,5 3,6 |
| X | EP 360701 A1 (RHONE POULENC AGROCHIMIE), 28 March, 1990 (28.03.90), Compound No. 610 & FR 2635776 A & FR 2648459 A & FR 2649107 A & FR 2649699 A & JP 2-124859 A & CN 1040792 A & PT 91620 A & BR 8904477 A & DK 431089 A & ZA 8906683 A & NZ 230502 A & US 5475132 A | 1-6 |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
01 December, 2003 (01.12.03)

Date of mailing of the international search report
16 December, 2003 (16.12.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/12856

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X A | US 4170464 A (American Cyanamid Co.), 09 October, 1979 (09.10.79), Compound in table V (Registry No.72218-39-4) (Family: none) | 1 2-6 |
| X A | FR 2104932 A (FERLUX), 28 April, 1972 (28.04.72), (Family: none) | 1,2,4,5 3,6 |
| X A | Rampey, M.E. et al., "The preparation of 2-(1-phenyl-5-phenyl or 5-substituted phenyl-1H-pyrazol-3-yl)phenols from trilithiated 2'-hydroxyacetophenone phenylhydrazone and aromatic esters", Synthetic Communications (1999), 29(3), pages 495 to 506; compound No.2 | 1 2-6 |
| X | Nargund, L.V.G. et al., "Synthesis of fluorinated phenyl styryl-ketones and 1-phenyl-3-(4-fluorophenyl)pyrazolines and pyrazoles as potential anti microbial agents", Indian Journal of Pharmaceutical Sciences (1993), 55(1), pp.1-5 and p13; compound No. 3c | 1-6 |
| X A | Nargund, L.V.G. et al., "Synthesis and anti-inflammatory activity of fluorinated phenyl styrylketonines and N-phenyl-5-substituted aryl-3-p-(fluoro phenyl)pyrazolines and pyrazoles", Journal of Pharmaceutical Sciences (1992), 81(9), pp.892-4; compound No.3b | 1 2-6 |
| X | Latif, N. et al., "Newer carbamates from vanillin and their molluscicidal, larvicidal and antimicrobial activities", Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1980), 19B(4), pp.301-4; compound No.(6) | 1-6 |
| X A | Baddar, F.G. et al., "Acetylenic ketones. Part VI. Reaction of aroylphenylacetylenes with hydrazine derivatives", Journal of Heterocyclic Chemistry (1978), 15(3), pp.385-93; compound No.XIIC | 1 2-6 |
| A | Nigam, S.C. et al., "Studies in heterocyclic compounds - Part IXL: Synthesis of some new 3-methyl-5-(3',4'-dimethoxyphenyl)-4-(arylazo/N-substituted p-sulfamylbenzeneazo)pyrazoles as potential antibacterials", Journal of the Institution of Chemists (India) (1983), 55(6), pp.234-8 | 1-6 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/JP03/12856**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention as set forth in claim 7 is relevant to method for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C17 C07D 231/12, 401/04, 401/14, 409/14, 417/04, 403/04,
 A61K 31/415, 31/428, 31/4439, 31/444, 31/454,
 31/496, 31/506, 31/5377, 31/4545, A61P 31/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C17 C07D 231/12, 401/04, 401/14, 409/14, 417/04, 403/04,
 A61K 31/415, 31/428, 31/4439, 31/444, 31/454,
 31/496, 31/506, 31/5377, 31/4545, A61P 31/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

STN/CAS

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|--------------------|
| X A | WO 99/38829 A1 (塩野義製薬株式会社) 1999.08.05 化合物番号Ia-330、Ia-334など & CA 2318368 A & AU 9919837 A & EP 1052238 A1 & BR 9908539 A & NZ 506101 A & NO 2000003706 A & US 6562817 B | 1, 2, 4, 5 3, 6 |
| X | EP 360701 A1 (RHONE POULENC AGROCHIMIE) 1990.03.28 化合物番号610など & FR 2635776 A & FR 2648459 A & FR 2649107 A & FR 2649699 A & JP 2-124859 A & CN 1040792 A & PT 91620 A & BR 8904477 A & DK 431089 A & ZA 8906683 A & NZ 230502 A & US 5475132 A 他 | 1-6 |

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

| | |
|--|---|
| 国際調査を完了した日 01.12.03 | 国際調査報告の発送日 15.12.03 |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官(権限のある職員) 守安 智 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3452 |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | 関連する請求の範囲の番号 |
|-----------------------|---|--------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | |
| X | US 4170464 A (American Cyanamid Company) 1979. 10. 09 | 1 |
| A | TABLE V 中の化合物 (Registry Number 72218-39-4) (ファミリーなし) | 2-6 |
| X | FR 2104932 A (FERLUX) 1972. 04. 28 | 1, 2, 4, 5 |
| A | (ファミリーなし) | 3, 6 |
| X | Rampey, M. E. , 他, "The preparation of 2-(1-phenyl-5-phenyl or 5-substituted phenyl-1H-pyrazol-3-yl)phenols from trilithiated 2'-hydroxyacetophenone phenylhydrazone and aromatic esters", Synthetic Communications (1999), 29(3), pp495-506 化合物番号 2 | 1 2-6 |
| X | Nargund, L. V. G. , 他, "Synthesis of fluorinated phenyl styryl-ketones and 1-phenyl-3-(4-fluorophenyl)pyrazolines and pyrazoles as potential antimicrobial agents", Indian Journal of Pharmaceutical Sciences (1993), 55(1), pp1-5 and p13 化合物番号 3 c | 1-6 |
| A | Nargund, L. V. G. , 他, "Synthesis and anti-inflammatory activity of fluorinated phenyl styryl ketones and N-phenyl-5-substituted aryl-3-p-(fluorophenyl)pyrazolines and pyrazoles", Journal of Pharmaceutical Sciences (1992), 81(9), pp892-4 化合物番号 3 b | 1 2-6 |
| X | Latif, N. 他, "Newer carbamates from vanillin and their molluscicidal, larvicidal and antimicrobial activities", Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1980), 19B(4), pp301-4 化合物番号 (6) | 1-6 |
| A | Baddar, F. G. , 他, "Acetylenic ketones. Part VI. Reaction of aroylphenylacetylenes with hydrazine derivatives", Journal of Heterocyclic Chemistry (1978), 15(3), pp385-93 化合物番号 X I I c | 1 2-6 |
| A | Nigam, S. C. , 他, "Studies in heterocyclic compounds - Part IXL: Synthesis of some new 3-methyl-5-(3', 4'-dimethoxyphenyl)-4-(arylazo/N-substituted p-sulfamylbenzeneazo)pyrazoles as potential antibacterials", Journal of the Institution of Chemists (India) (1983), 55(6), pp234-8 | 1-6 |

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
ヒトの治療方法に係る発明である。
2. 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。